Raubwanzen, *Trypanosoma cruzi* und Morbus Chagas – die Geißel Südamerikas

Julia WALOCHNIK & Horst ASPÖCK

Abstract: **Kissing bugs, *Trypanosoma cruzi* and Morbus Chagas – the scourge of South America.** Chagas disease is a zoonotic disease caused by *Trypanosoma cruzi* and transmitted by „kissing bugs“, which are blood-sucking nocturnal reduviids that preferentially feed from the facial region (eyes and lips). Morbus Chagas occurs predominantly in rural areas of Central and South America. About 100 million people are at risk and approximately 16-18 million persons carry the infection. Moreover, at least 175 animal species potentially serve as reservoir hosts. Animals usually exhibit no symptoms, while in humans the disease progresses in three stages. The first stage typically begins with an inflammatory reaction at the site of the bite (Romaña's sign). The parasites enter the bloodstream and if the infection is acute, the trypanosomes multiply extracellularly in the blood. After a few weeks, the infection slowly subsides, the trypanosomes withdraw into the tissue (particularly the muscles) and become intracellular. In the second or intermediate phase there are no symptoms and in many patients the trypanosomes remain inactive in the cells for the rest of the host's life. However, in approximately 20-35 % of the patients, the disease eventually (after years or even decades) enters the third or chronic stage. The trypanosomes resume multiplication and slowly but progressively destroy the infected tissue. In this stage, patients usually suffer from massive organ damage. Characteristic signs are the abnormally enlarged organs (megacor, megaoesophagus and megacolon). Around 50,000 humans die from Chagas Disease every year.

Key words: American trypanosomosis, Chagas, Reduviidae, *Trypanosoma cruzi*.

Inhaltsübersicht

H. ASPÖCK (Hrsg.): Krank durch Arthropoden, Denisia **30** (2010): 655–672

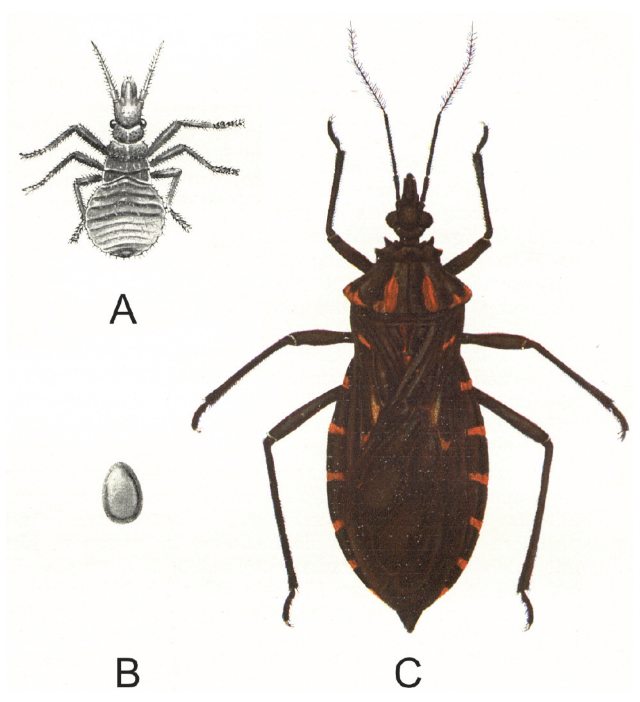
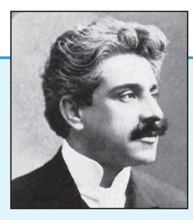


Abb. 1: *Conorhinus megistus* (*Triatoma megista*, heute: *Panstrongylus megistus*). **A** Larve (~17x vergr.), **B** Ei (~11x vergr.), **C** Imago ♀ (aus: HARTMANN & SCHILLING 1917).



Oswaldo CRUZ (1872-1917)

Oswaldo Gonçalves CRUZ wurde am 5. August 1872 in Sao Luis do Paraitinga, einer kleinen Stadt im Bundestaat Sao Paolo, Brasilien geboren. Auch sein Vater, Bento Gonçalves CRUZ war Arzt, und die Familie übersiedelte bald nach Rio de Janeiro. Bereits mit 15 nahm CRUZ das Medizinstudium auf, 1892 promovierte er an der Universität von Rio de Janeiro zum Doktor der Medizin. In seiner Doktorarbeit hatte er sich mit durch Trinkwasser übertragenen Krankheitserregern beschäftigt. 1896 ging er, mit finanzieller Unterstützung seines Schwiegervaters, für einen Studienaufenthalt ans Institut PASTEUR in Paris, wo damals alle Größen der Bakteriologie versammelt waren. In Paris lernte er auch Emile ROUX, Schüler von Louis Pasteur und Entdecker des Diptherietoxins, kennen.

1899 kehrte er nach Brasilien zurück und beschäftigte sich dort zunächst mit der Bekämpfung der Beulenpest, die im Hafen von Santos wütete und sich nach Rio de Janeiro auszubreiten drohte. Am 25. Mai 1900 wurde CRUZ zum technischen Direktor und bereits 2 Jahre später zum Generaldirektor des neu gegründeten Instituts für Serotherapie erhoben, welches auf dem früheren Landgut von Manguinhos im Westen der Stadt eingerichtet worden war. Unter der Leitung von CRUZ wurde das Institut schon bald zu einer international renommierten Forschungs- und Ausbildungsstätte, berühmte Forscher aus Europa, wie Gustav GIEMSA und Max HARTMANN kamen als Gäste, und das Institut wurde später ihm zu Ehren Instituto Oswaldo Cruz benannt. CRUZ wurde 1903 zum Gesundheitsminister berufen, und in den darauffolgenden Jahren koordinierte er die Bekämpfung des Gelbfiebers, welches in Rio de Janeiro zwischen 1897-1906 etwa 4.000 Immigranten das Leben gekostet hatte, und die Bekämpfung der Pocken, welche 1904 und dann noch einmal 1908 zu verheerenden Epidemien in Brasilien geführt hatten. Auch wenn die von ihm eingeführte obligatorische Pockenimpfung in der Bevölkerung zunächst ausgesprochen unbeliebt war, und es sogar zu massiven Ausschreitungen kam, gab ihm der Erfolg der Impfung recht und brachte später auch die verdiente Annerkennung. Dennoch trat er 1909 als Minister zurück und widmete sich fortan ausschließlich der Arbeit an seinem Institut. 1913 wurde er in die Brasilianische Akademie der Wissenschaften gewählt. Oswaldo CRUZ starb mit nur 44 Jahren am 11. Februar 1917 nach zweijähriger schwerer Krankheit in Petropolis, einer kleinen Stadt in den Bergen nördlich von Rio de Janeiro, an einer Niereninsuffizienz.

1. Einleitung

Die im Englischen, wegen ihrer Vorliebe, den Menschen im Lippenbereich zu stechen, auch „kissing bugs“ genannten Raubwanzen, sind große, blutsaugende Insekten, die den Erreger der Chagas-Krankheit, *Trypanosoma cruzi*, übertragen.

Etwa 100 Millionen Menschen leben in Chagas-Endemiegebieten, und geschätzte 16-18 Millionen Menschen sind mit *T. cruzi* infiziert. Jedes Jahr sterben laut Schätzungen der WHO etwa 50.000 Menschen an Morbus Chagas. Die Infektion ist vor allem in Mittel- und Südamerika und auf einigen Karibischen Inseln verbreitet; es treten aber immer wieder, und in den letzten Jahren sogar vermehrt, auch im Süden der Vereinigten Staaten vereinzelte Fälle auf. Neben dem Menschen fungieren etwa 175 verschiedene Tierarten als Reservoirwirte, diese erkranken aber in der Regel nicht.

2. Historisches

Die Geschichte der Erforschung der Chagas-Krankheit beginnt tatsächlich mit dem Namenspatron Carlos CHAGAS, einem brasilianischen Arzt, der 1907 im Darminhalt von Raubwanzen seltsame begeißelte Einzeller fand, welche sich, wenn man sie Affen oder Meerschweinchen überimpfte, später im Blut derselben nachweisen ließen. Die erste Trypanosomen-Art, die er beschrieb, war *Trypanosoma minasense*, ein Blutparasit bei Affen. Raubwanzen (Abb. 1) waren als Lästlinge, vor allem in ärmlichen Behausungen, wohl bekannt, aber der Zusammenhang mit in den entsprechenden Regionen ebenfalls schon lange bekannten Beschwerden der lokalen Bevölkerung war nie hergestellt worden. Erst CHAGAS erkannte, dass Trypanosomen von Raubwanzen auf den Menschen übertragen werden können und dann zu jener Erkrankung führen, welche später nach ihm Chagas-Krankheit benannt wurde. Am 14. April 1909 gelang dem damals 29-jährigen CHAGAS die Diagnose eines akuten Morbus Chagas bei einem 2 Jahre alten Mädchen namens Berenice, welches mit Fieber und einem geschwollenen Gesicht zu ihm in seine „fahrende“ Praxis – er hatte sich im brasilianischen Urwald in einem Eisenbahnwaggon ein Labor eingerichtet – gebracht worden war. Den aus dem Blut des Kindes isolierten Erreger nannte er zu Ehren seines Mentors, Oswaldo CRUZ, *Trypanosoma cruzi*[1] (Abb. 2). Allerdings nahm CHAGAS noch an, dass die Erreger mit dem Speichel der Wanzen beim Stich übertragen werden. Emil BRUMPT, der als Entdecker von *Entamoeba dispar* bekannt ist,

[1] Zwar benannte er ihn kurz darauf in *Schizotrypanum cruzi* um, da er eine Vermehrung über Schizogonie vermutete, er kehrte aber später zu *Trypanosoma cruzi* zurück.

klärte 1912 den Übertragungsweg über den von den Wanzen während der Blutmahlzeit abgegebenen Kot-Tropfen auf, was 1932 durch Silveira DIAS bestätigt werden konnte. Der Österreicher Fritz KÖBERLE beschrieb dann in den 1960er Jahren sehr detailliert die verschiedenen Krankheitsbilder und Verlaufsformen von Morbus Chagas.

Auch wenn die Chagas-Krankheit also erst sehr spät beschrieben wurde – sie war übrigens die erste Infektionskrankheit, bei der Erreger und Überträger bekannt waren, bevor überhaupt die Krankheit beschrieben worden war –, so waren die Symptome dieser in Mittel- und Südamerika ja weit verbreiteten Erkrankung schon lange bekannt. Mehrere Funde von spontan mumifizierten Menschen mit den für Morbus Chagas typischen klinischen Symptomen aus der Zeit von 470 v. Chr. bis 600 n. Chr. in Chile sprechen dafür, dass Morbus Chagas in Südamerika auch vor über 2000 Jahren schon relativ häufig war (GUHL et al. 2000). Inzwischen konnte dies auch durch molekularbiologische Untersuchungen bestätigt werden. Eine Untersuchung von Gewebeproben von insgesamt 283 Mumien aus Peru und Nord-Chile aus dem Zeitraum 9.000 v. Chr. bis 1.500 n. Chr. hat ergeben, dass die Infektionsraten mit *T. cruzi* konstant bei etwa 40 % lagen – was auch mit heutigen Infektionsraten in ländlichen Gebieten Südamerikas vergleichbar ist (AUFDERHEIDE et al. 2004). Sogar bei Mumien aus der Atacama-Region im Norden Chiles, welche 2.400 m über dem Meeresspiegel liegt, konnten Infektionen mit *T. cruzi* nachgewiesen werden (FERREIRA et al. 2000), und bei peruanischen Mumien aus dem 16. Jahrhundert gelang schließlich auch der mikroskopische Nachweis von *T. cruzi* im Gewebe.

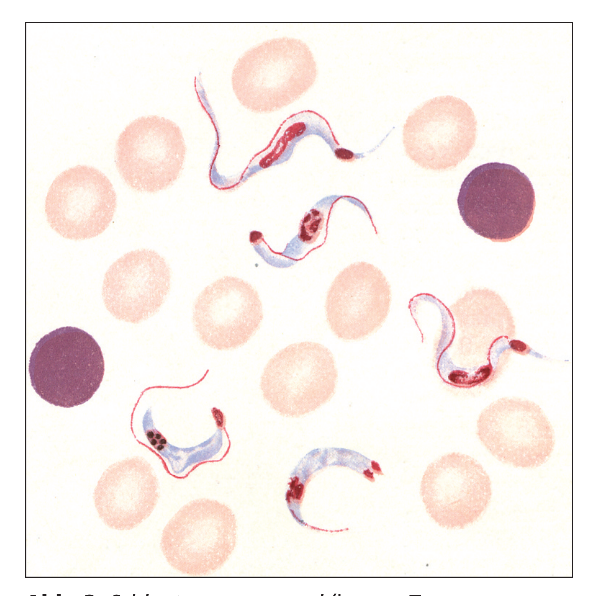
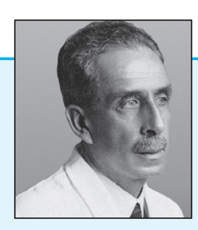
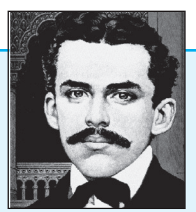


Abb. 2: *Schizotrypanum cruzi* (heute: *Trypanosoma cruzi*) (~1300x vergr.) (aus: HARTMANN & SCHILLING 1917).



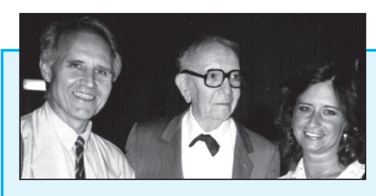
Carlos CHAGAS (1879-1934)

Carlos Justiniano Ribeiro CHAGAS wurde am 9. Juli 1879 in Oliveira, einer Kleinstadt in Brasilien, als Sohn eines Kaffeeplantagen-Besitzers geboren. Nach dem frühen Tod seines Vaters übernahm sein Onkel, ein Arzt, die Vater-Rolle, und dieser Onkel war es auch, der in dem jungen CHAGAS das Interesse und die Begeisterung für die Medizin weckte. CHAGAS schrieb sich 1902 im Manguinhos-Institut von Rio de Janeiro ein, wo er bei Oswaldo CRUZ über hämatologische Aspekte der Malaria promovierte. CRUZ erkannte die Begabung des jungen CHAGAS und bot ihm eine Stelle an, aber CHAGAS zog es zunächst in die Praxis, er wurde niedergelassener Arzt.
Bereits nach zwei Jahren aber holte ihn die Hafen-Behörde nach Sao Paolo, weil dort die Malaria so arg wütete, dass sich Kapitäne weigerten, diesen Hafen weiterhin anzulaufen. Es gelang CHAGAS innerhalb kurzer Zeit, die Malaria durch gezielte Vektorbekämpfung und Therapie der Patienten dramatisch einzudämmen. Schließlich gab er dem Drängen von CRUZ nach und wurde Assistenz-Professor am Manguinhos-Institut. Als es später dann, bei der Fertigstellung der Eisenbahnlinie zwischen Rio de Janeiro und dem Amazonas-Becken – durch Ausbrüche von Malaria (wie man glaubte) – zu einem völligen Erliegen der Arbeit kam, wurde wieder CHAGAS geholt. Er verbrachte ab 1908 fast zwei Jahre in Lassance, einer unwirtlichen Stadt mitten im brasilianischen Urwald, wo er sich in einem Eisenbahnwagon ein Labor einrichtete. Die Eisenbahn-Arbeiter klagten über Wanzenstiche, und die lokale Bevölkerung litt an Arrhythmien und kardialen Insuffizienzen, die auch immer wieder zum plötzlichen Tod führten. Schließlich gelang ihm nicht nur der Nachweis des Erregers im Blut eines Kindes, welches an Fieber, Anämie und Vergrößerung der Lymphknoten litt, sondern auch der Nachweis desselben Erregers im Darm einer Raubwanze und die Darstellung des Zyklus in Versuchstieren. Dadurch konnte CHAGAS bereits 1909 eine komplette Beschreibung, mit Erreger, Vektor und Krankheitsbild, dieser später nach ihm benannten Erkrankung abliefern. 1912 wurde ihm in Hamburg der Schaudinn-Preis, der damals renommiertesten Preis der Parasitologie, verliehen. CHAGAS wurde zweimal, 1913 und 1921, für den Nobelpreis nominiert, hat ihn aber nie erhalten. Während er im Ausland sehr schnell große Reputation erlangte, wurde er in Brasilien von vielen Kollegen angefeindet, und auch die Bedeutung von Morbus Chagas wurde lange nicht ernst genommen. Carlos CHAGAS starb am 8. November 1934 in Rio de Janeiro.



Gaspar VIANNA (1885-1914)

Gaspar de Oliveira VIANNA wurde am 11. Mai 1885 in Belém, Brasilien, geboren. Im Jahre 1903 nahm er sein Studium an der Fakultät für Medizin in Rio de Janeiro auf. Er eignete sich in kürzester Zeit ein ungeheures histologisches Wissen an, unterrichtete schon bald seine Kollegen, und bereits 1907 – vor Abschluss seines Studiums – bekam er eine Assistentenstelle auf der Abteilung für Anatomie und Pathologie. Im Oktober 1908 beendete er sein Medizinstudium, und anschließend wurde ihm von Oswaldo CRUZ eine Stelle an dessen Institut angeboten. Bereits mit 24 Jahren galt er als der beste Pathologe von Südamerika.
Im Jahr 1911 gelang ihm nicht nur der Nachweis der amastigoten Stadien von *Trypanosoma cruzi*, sondern er entdeckte auch den Erreger der südamerikanischen Form der Leishmaniose, *Leishmania brasiliensis*, welche heute in eine eigene Gattung gestellt wird und ihm zu Ehren *Viannia brasiliensis* heißt. Er etablierte auch die exzellente Wirkung von Antimon-Verbindungen gegen Leishmanien und leistete damit einen ganz wesentlichen Beitrag zur Entwicklung einer effektiven Leishmaniose-Therapie. VIANNA habilitierte sich mit 28 Jahren, 1913, an der Medizinischen Fakultät von Rio de Janeiro. Er hatte in diesem jungen Alter bereits 22 wissenschaftliche Arbeiten publiziert, als wichtigste gilt seine Arbeit aus dem Jahr 1911 über Morbus Chagas (Contribuicao para o estudo da anatomia patológia da „Molestia de Carlos Chagas". Memorias do Instituto Oswaldo Cruz 3: 276-294). Noch im selben Jahr wurde ihm die Interims-Leitung der Hochschule für Landwirtschaft und Veterinärmedizin anvertraut. Gaspar VIANNA starb am 14 Juni 1914 im Alter von nur 29 Jahren an einer Tuberkulose, die er sich bei einer Nekropsie zugezogen hatte.



Cecílio ROMAÑA (1901-1997)

Cecílio Felix ROMAÑA Berón de Astrada wurde 1901 in Argentinien geboren. Er studierte zunächst in Buenos Aires und später in Rosário, wo er auch promovierte. 1930 ging er nach Santa Fé, traf dort Salvador MAZZA und wurde bald schon dessen Mitarbeiter. Im Jahre 1931 trat er der „Misión de Estudios de Patologia Regional Argentina (MEPRA)" bei, die MAZZA 1926 gegründet hatte und die ihren Sitz in Jujuy im äußersten Nordwesten von Argentinien hatte. Die MEPRA betrieb, ähnlich wie Chagas 20 Jahre zuvor, ein mobiles Labor und konnte so auch die entlegenen, medizinisch unterversorgten Dörfer erreichen. Es folgten wissenschaftlich hochaktive Jahre, in denen ROMAÑA unter der Leitung von MAZZA an der Erforschung der Chagas-Krankheit, aber auch der Leishmaniosen und der Malaria mitarbeitete. 1934 ging ROMAÑA für 6 Monate nach Brasilien an das Instituto Oswaldo Cruz, um den berühmten Kurs von Manguinhos zu absolvieren. Zurück in Argentinien bekam er eine Anstellung an der Universität von Buenos Aires. In einer kleinen Veröffentlichung beschrieb er 1935 anhand von 9 Fallbeispielen das charakteristische, geradezu pathognomonische klinische Bild einer frühen *T. cruzi*-Infektion, das nach ihm benannte Romaña-Zeichen. Im selben Jahr, bei der historischen 9. Jahrestagung der MEPRA, die dem im Vorjahr verstorbenen Carlos CHAGAS gewidmet war, hielt ROMAÑA einen Vortrag über diese Fälle. MAZZA war allerdings verärgert, dass ROMAÑA die Arbeit ohne ihn publiziert hatte, und wehrte sich massiv dagegen, dass dies das erste Stadium der Chagas-Krankheit sein sollte, und vor allem gegen die Benennung nach ROMAÑA.

1937 verbrachte ROMAÑA einige Zeit am Instituto Oswaldo Cruz bei Emmanuel DIAZ und Evandro CHAGAS, die er bereits bei seinem ersten Aufenthalt kennengelernt hatte, anschließend machte er eine Studienreise nach Frankreich. 1939 kehrte er nach Argentinien zurück, wo er von 1942-1955 die Leitung des Medizinischen Instituts von Tucumán innehatte. Er stand weiterhin in intensivem Austausch mit Emmanuel DIAZ und besuchte diesen auch wiederholt in Rio de Janeiro. Gemeinsam mit Jorge ABALOS gelang ihm 1948 mit der Einführung des Gammexan (= Hexachlorcyclohexan oder Lindan) zur Raubwanzen-Bekämpfung ein wesentlicher Beitrag zur Eindämmung der Chagas-Krankheit. 1963 publizierte er sein zentrales Werk „Enfermedad de Chagas" (Lopez Libreros Editora, Buenos Aires). Cecílio ROMAÑA starb im Februar 1997 mit fast 98 Jahren in Barcelona, wo er die letzten Jahre seines Lebens verbracht hatte.

Foto: Horst ASPÖCK, Cecilio ROMAÑA und Renate EDELHOFER beim VII. International Congress of Parasitology in Paris, 20. August 1990 (Fotoarchiv H. ASPÖCK).

Schon bald nach der Entdeckung der Erreger nahm man die gezielte Chemotherapie in Angriff. Das heute immer noch als Goldstandard verwendete Therapeutikum Nifurtimox (Lampit) wurde 1964 entdeckt und ab 1972 von Bayer kommerziell hergestellt.

Der wohl berühmteste, allerdings nur vermeintliche, Chagas-Patient ist sicherlich Charles DARWIN. Da er in den Tagebüchern seiner Südamerika-Reise im März 1834 Wanzenstiche erwähnt, und auch beschreibt, dass einer der Offiziere der Beagle eine Raubwanze als „Haustier" hielt und diese regelmäßig mit eigenem Blut fütterte, war man lange überzeugt, dass DARWINs vielfältige gesundheitliche Probleme, an denen er sein ganzes späteres Leben litt, und die ihn zwangen, mehr oder weniger aus dem öffentlichen Leben auszuscheiden, auf einen chronischen Morbus Chagas zurückzuführen gewesen seien. In einer rezenten Aufarbeitung von 416 seine gesundheitlichen Probleme betreffenden Briefen aus seiner Korrespondenz kam man aber zu dem Schluss, dass Darwin wohl eher ein Morbus Crohn-Patient war (ORREGO & QUINTANA 2007).

Eine besonders treffende Beschreibung der Chagas-Krankheit findet sich in der Kurzgeschichte „Telecita" des argentinischen Schriftstellers Norberto Luis ROMERO: „The vincucha bit you, deposited its shit in your wound, you scratched it, and that's it: the poison got into your blood and went straight to that heart of yours, black as a burnt stick." (Aus einer englischen Übersetzung.)

3. Raubwanzen – die Überträger

Raubwanzen sind, wie der Name schon sagt, parasitisch, sie brauchen einen Wirt und ernähren sich von dessen Körpersäften. Die meisten Arten stechen andere Insekten – einige Arten aber saugen Blut, und zwar sowohl die Weibchen als auch die Männchen. Die Hauptblutwirte sind Waldnager und im domestischen Bereich verschiedene Haustiere und der Mensch. Die blutsaugenden Raubwanzen leben oft direkt in den Nestern oder Bauten ihres Wirts, jedoch können auch verlassene Vogelnester, Palmwedel, Baumrinden oder tote Baumstämme als Nistplätze fungieren. Aber auch menschliche Behausungen, insbesondere Holz- oder Lehmhütten mit Dächern aus Palmen- oder Maisblättern, sind wunderbar als „Schlafplätze" für die Wanzen geeignet. Alle Raubwanzen sind nachtaktiv[2], das heißt sie ziehen sich tagsüber in Ritzen und Spalten zurück und gehen nachts auf Nahrungssuche. Dies ist auch der Grund, weshalb der Mensch zumeist im Gesicht oder an den Extremitäten gestochen wird, also an nachts unbedeckten Körperteilen. Mit Vorliebe stechen sie im Augen-, Ohren- und Lippenbereich, wo die Haut dünn und gut durchblutet ist. In Brasilien heißen sie deshalb auch „barbeiros" (portug.: Barbiere), im Englischen sogar „kissing bugs"[3]. Der Stich ist normalerweise vollkommen schmerzfrei, allerdings fängt die Stichwunde einige Zeit, nachdem sich die Wanze wieder entfernt hat, stark zu jucken an.

Neben *Trypanosoma cruzi* können sich noch 3 andere Vertreter der Trypanosomatidae in Raubwanzen entwickeln, nämlich *T. conorhini* (Vertebratenwirt: Ratten), *T. rangeli* (Vertebratenwirt: Ratten, aber auch der Mensch) und *Blastocrithidia triatomae*, ein reiner Insektenparasit.

---

[2] Allerdings saugen jene Arten, die nachtaktive Tiere, wie etwa Katzen, als Blutwirte nutzen, tagsüber, wenn die Wirtstiere schlafen, Blut.

[3] Andere lokal gebräuchliche Namen sind: bicudo oder chupão (Brasilien), vinchuca (Argentinien, Bolivien, Chile, Paraguay, Uruguay), chipo oder pito (Kolumbien, Venezuela), chinchorro (Ecuador), chirimacho (Peru), chupon (Venezuela) und bush chinch (Belize). Schon an dieser Namensvielfalt kann man ablesen, wie alltäglich Begegnungen mit Raubwanzen in Süd- und Mittelamerika sind.

Tab. 1: Die wichtigsten Vektoren von *Trypanosoma cruzi* und ihre Verbreitung. Besonders wichtige Vektoren und Hauptverbreitungsgebiete in Fett (modifiziert nach Krinsky 2002, Mehlhorn & Piekarski 2002).

Art	Verbreitung	Kommentar
	Triatomini Jeannel, 1919	
	***Triatoma* Laporte, 1832**	
***T. infestans* (Klug, 1834)**	Brasilien, Bolivien, Peru, Chile, Argentinien, Paraguay, Uruguay	ist relativ kälteresistent, kommt auch in Höhenlagen vor
***T. dimidiata* (Latreille, 1811)**	Ecuador, Kolumbien, S-Mexiko; W-Mittelamerika	
***T. brasiliensis* Neiva, 1911**	Mittel- und Ostbrasilien	
T. pallidipennis Stahl, 1872	Mexiko	
T. phyllosoma Burmeister, 1835	Mexiko	
T. maculata (Erichson, 1848)	Guyana, Kolumbien, Niederländische Antillen, Surinam, **Venezuela**	
T. sordida (Stahl, 1859)	**Argentinien**, Bolivien, **Brasilien**, Paraguay, Uruguay	saugt vor allem an Vögeln
T. guasayana Wygodzinsky & Abalos, 1949	**Argentinien**, Bolivien, Paraguay	
	***Dipetalogaster* Usinger, 1939**	
D. maxima (Uhler, 1894)	Mexiko	
	***Panstrongylus* Berg, 1879**	
***P. megistus* (Burmeister, 1835)**	Argentinien, **Brasilien**, Paraguay, Uruguay_	vor allem in feuchten Küstengebieten
P. herreri Wygodzinsky, 1948	Nord-Peru	
	Rhodniini Pinto, 1926	
	***Rhodnius* Stahl, 1859**	
***R. prolixus* Stahl, 1859**	Guyana, Französisch Guyana, **Kolumbien**, S-Mexiko, Surinam, **Venezuela**; Mittelamerika	wichtigster Vektor in Mittelamerika und im nördlichen S-Amerika
R. pallescens Barber, 1932	**Panama**, Kolumbien	wichtigster Vektor in Panama

3.1. Systematik

Die Raubwanzen (Reduviidae Latreille, 1807) sind eine Familie der Landwanzen (Heteroptera: Geocorisae), sie werden heute der Unterordnung Cimicomorpha zugeordnet. Die Familie umfasst 22 Unterfamilien mit insgesamt nahezu 7.000 Arten – und ist damit eine der größten Familien der Heteropteren. In der Unterfamilie der Triatominae sind derzeit 140 Arten in 18 Gattungen und 6 Triben beschrieben (Schaub 2009). Inzwischen ist das erste mitochondriale Genom einer Raubwanze, nämlich von *Triatoma dimidiata*, fertig sequenziert.

Man geht davon aus, dass alle Vertreter der Triatominae als Vektoren von *Trypanosoma cruzi* fungieren können, für etwa die Hälfte der Arten konnte dies auch tatsächlich nachgewiesen werden. Allerdings spielen nur ungefähr 12 Arten (aus den Tribus Triatomini und Rhodniini) eine maßgebliche Rolle für die Aufrechterhaltung des Zyklus von *T. cruzi* (Tab. 1).

3.2. Verbreitung und Anpassung an den Menschen

Von den 140 beschriebenen Triatomen-Arten kommen über 100 ausschließlich in der Neuen Welt vor, und zwar von S-Argentinien bis knapp südlich der großen Seen. Einige Arten kommen allerdings auch und manche sogar ausschließlich in der Alten Welt vor. Immerhin 5 Arten (Gattung *Linshcosteus*) sind auf Indien beschränkt und 7 Arten (Gattung *Triatoma*) auf SO-Asien. In Afrika kommt nur eine einzige Art vor, *Triatoma rubrofasciata*[4], welche in den gesamten Tropen weit verbreitet ist. *T. rubrofasciata* saugt v.a. an Ratten Blut und wurde mit der regen Schifffahrt nach der „Entdeckung" Amerikas in zahlreiche Länder verschleppt, wo sie sich zum Teil sehr erfolgreich angesiedelt hat, so z. B. auch in Ostasien.

Grundsätzlich unterscheidet man einen silvatischen, einen peridomestischen und einen domestischen Zyklus. Für die Aufrechterhaltung des silvatischen Zyklus von *Trypanosoma cruzi* sind vor allem *Rhodnius prolixus* im nördlichen Südamerika und *Panstrongylus megistus* in den Urwaldregionen von Brasilien verantwortlich. Diese beiden Arten leben v.a. in Bauten von Kleinsäugern, an welchen sie nachts Blut saugen. Die wichtigsten Blutwirte sind das Gürteltier, die Opossums (= Beutelratten; *Didelphus* spp.), Faultiere, Kaninchen, Mäuse, Ratten, Eichhörnchen, Stachelschweine, Fledermäuse, Füchse, Stinktiere und der Nasenbär. *R. prolixus* klebt seine Eier fest an die Vegetation und wird, wenn etwa Palmwedel als Dachmaterial genutzt werden, auch in menschliche Behausungen eingeschleppt. Peridomestische Arten nutzen vor allem Haustiere als Blut-

[4] Nach neueren Erkenntnissen handelt es bei *T. rubrofasciata* um eine aus etwa 8 verschiedenen Arten bestehende Gruppe.









Abb. 3: Raubwanzen. **A** *Triatoma infestans*, **B** *Panstrongylus megistus*, **C** *Rhodnius prolixus*, **D** *Triatoma dimidiata*. Balken: 1 cm (Fotos: Prof. Dr. G. SCHAUB).

wirte und wohnen in Hühner-, Meerschweinchen[5]- oder Hasenställen. Sie werden aber mitunter durch das Licht zu den menschlichen Behausungen gelockt und stechen dann auch den Menschen. *Triatoma infestans* hingegen hat sich inzwischen vollkommen an den domestischen Zyklus angepasst und spielt für den silvatischen Zyklus nur noch eine ganz untergeordnete Rolle (während *R. prolixus* und *P. megistus* sowohl im silvatischen als auch im domestischen Zyklus als Vektoren fungieren können). Die Haupt-Blutwirte von *T. infestans* sind Hunde, Katzen, Mäuse und Meerschweinchen. Besonders Katzen haben oft hohe Infektionsraten, vermutlich weil sie sich sowohl direkt über den Wanzenkot, als auch durch orale Aufnahme von Mäusen infizieren können. *T. infestans* ist auch jene Art, die Kälte am besten verträgt, sie hat deshalb ein besonders großes Verbreitungsgebiet und ist auch in Höhen bis zu 3.000 m noch zu finden.

Obwohl in den USA 12 Raubwanzen-Arten vorkommen, so ist doch keine dieser Arten an einen domestischen Zyklus angepasst.

Man nimmt heute an, dass die Anpassung der Raubwanzen, insbesondere von *T. infestans*, an den Menschen bereits mit dem Eintreffen der ersten Siedler im südamerikanischem Raum vor etwa 15.000 Jahren[6] begonnen hat, was auch dadurch bekräftigt wird, dass bei jüngeren Vertretern der sogenannten Chinchorro-Kultur (~5.000 v. Chr.) bereits Infektionsraten nachgewiesen werden konnten, die den heutigen vergleichbar sind (AUFDERHEIDE et al. 2004). Die frühen Menschen in Südamerika nutzten Höhlen und Hütten aus Flechtwerk, bedeckt mit Stroh oder Palmenblättern als Behausungen, so dass sie den Raubwanzen optimale Lebensbedingungen boten. Der Übertritt von *T. infestans* vom silvatischen in den domestischen Bereicht erfolgte vermutlich in den Anden-Tälern von Bolivien. *R. prolixus* klebt seine Eier gerne an die Vegetation und wird auf diese Weise auch heute noch mit Baumaterialien in den domestischen Bereich eingeschleppt. Dadurch dass außerdem das Halten von Hunden und Meerschweinchen, beide geeignete Reservoirwirte, im Wohnhaus üblich war, hat sich der Mensch unwissentlich den gesamten Zyklus von *T. cruzi* „ins Haus geholt".

3.3. Morphologie

Raubwanzen sind bräunliche, oft schön gemusterte Insekten (Abb. 3). Sie sind etwa 2-3 cm groß, es gibt aber auch sehr kleine (5 mm) und auch deutlich größere (4-5 cm) Arten. Charakteristisch ist der sehr prominente, in Ruhelage an die Bauchseite geklappte Saugrüssel.

Der Kopf läuft bei den meisten Arten nach vorne schmal zusammen und ist im vorderen Bereich konisch geformt (daher auch der im Englischen gebräuchliche Name: conenoses oder der Gattungsname *Conorhinus* = Kegelnase). Am Ansatz der „Nase" liegen die großen Komplexaugen und dahinter 2 Ocellen. Die fadenförmigen Antennen sind 4-gliedrig und vor den Augen eingelenkt (Abb. 4). Der Saugrüssel (= Rostrum) ist 3-gliedrig und besteht aus dem Labium und den Stilett-artigen Mundwerkzeugen, welche ein weitlumiges Nahrungsrohr und einen dünnen Speichelkanal enthalten (siehe hierzu auch KRENN & ASPÖCK 2010).

Die Vorderflügel sind basal ledrig und apikal membranös, die Hinterflügel sind zur Gänze membranös und meist kurz. Die Beine sind lang und haben außerdem bei vielen Arten eine schwammartige Struktur (= Fossula) an der Spitze der Tibia, so dass die Wanzen auch sehr gut klettern können, sogar auf ganz glatten Oberflächen. Das Abdomen ist bei den Weibchen oft blattförmig oder zugespitzt, bei den Männchen hingegen meist abgerundet. Der Hinterleib der Raubwanzen ist ausgesprochen dehnbar, was durch mit Membranen verbundene dorsale und ventrale Segmentalplatten erreicht wird.

---

[5] Meerschweinchen werden in Südamerika (vermutlich bereits seit einigen tausend Jahren) als Haustiere gehalten und gegessen.

[6] Zwar hatten womöglich bereits vor 20-25.000 (vielleicht sogar 40.000) Jahren kleine Gruppen von Jägern und Sammlern Südamerika erreicht, aber diese hatten höchst wahrscheinlich auf die Verbreitung von *T. cruzi* noch einen ganz unerheblichen Einfluss.

3.4. Lebenszyklus

Wie alle Wanzen sind Raubwanzen hemimetabol; ihre Entwicklung durchläuft 5 Larvalstadien[7], zwischen denen jeweils eine Häutung liegt. Das erste Larvenstadium ist noch ohne Flügelanlagen, alle weiteren Stadien haben bereits Flügelanlagen[8], und die Imagines sind – im Unterschied zu manchen anderen Wanzen, z. B. den Bettwanzen – flugfähig (wenn sie auch weniger aktiv fliegen, als eher passiv mit dem Wind segeln).

Die Paarung dauert durchschnittlich 5-15 Minuten, wobei das Männchen dorso-lateral vom Weibchen sitzt und sich von unten an dessen Hinterleib festhält. 2-3 Wochen nach der Paarung beginnt das Weibchen mit der Eiablage. Normalerweise werden nur 1-2 Eier pro Tag (bei manchen Arten 5-10 in kleinen Paketen) und etwa 10-30 Eier zwischen 2 Blutmahlzeiten abgesetzt. In seinem gesamten 3-4 monatigen Leben kann ein Weibchen 200 (bei manchen Arten bis zu 1000) Eier legen. Die Eier sind ungefähr 1 x 2 mm groß und meist weißlich, jene von *R. prolixus* sind länglich und leicht rötlich, jene von *P. megista* werden kurz vor dem Schlüpfen rot. Die Entwicklungszeit ist von der Umgebungstemperatur abhängig, bei 24 °C dauert es etwa 1 Monat, bis die Larven schlüpfen, bei 34 °C hingegen nur knappe 2 Wochen. Die frisch geschlüpften Larven sind rosa gefärbt und brauchen innerhalb der nächsten 48-72 h eine Blutmahlzeit. Aus dem letzten Larvenstadium geht dann über eine weitere Häutung die adulte Wanze hervor, die Weibchen sind bereits 1-3 Tage nach der letzten Häutung paarungsbereit (KRINSKY 2002).

Jedes Stadium benötigt zumindest eine, die späteren Stadien mehrere volle Blutmahlzeiten zur weiteren Entwicklung. Das Blut wird im vorderen Teil des Mitteldarms gespeichert und dann im hinteren Teil verdaut. Bei fast allen Arten wird noch auf dem Blutwirt defäkiert. Die adulten Raubwanzen gehen etwa 1 Woche nach der letzten Blutmahlzeit wieder auf Nahrungssuche, sie können aber, wenn kein Blutwirt vorhanden ist, monatelang hungern, wodurch sich die Lebenszeit auf 1-2 Jahre verlängern kann. Eine Blutmahlzeit kann bis zu einer halben Stunde dauern und die Raubwanzen können dabei das 3fache (Nymphen sogar bis zum 12fachen) ihres eigenen Körpergewichts an Blut aufnehmen (Abb. 5). Raubwanzen neigen auch zu Kannibalismus:



Abb. 4: Kopf mit Saugrüssel von *Rhodnius prolixus* (Orig.).

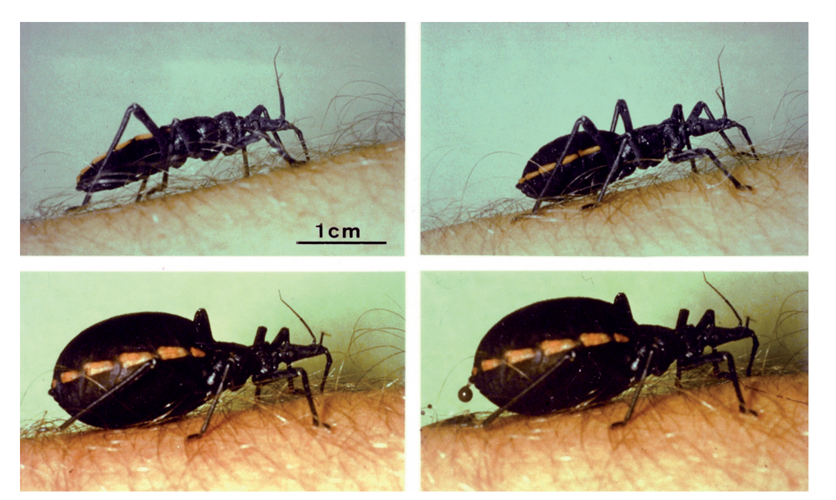


Abb. 5: *Dipetalogaster maxima* (5. Larvenstadium) beim Blutsaugen (Foto: Prof. Dr. G. SCHAUB).

[7] Bisweilen wird das letzte Larven-Stadium als Nymphe bezeichnet; im englischen Sprachraum werden meist alle 5 Larvalstadien als Nymphen bezeichnet. Dies geschieht in Übereinstimmung mit der von manchen Autoren bevorzugten Terminologie, nach der bei Insekten nur jene präimaginalen Stadien als Larven zu bezeichnen, die von den Imagines total verschieden sind (z. B. Schmetterlingsraupen, Fliegenmaden, Engerlinge von Käfern), die Juvenilstadien, die den Imagines ähnlich sind, hingegen Nymphen zu nennen. Wir halten diese Differenzierung für entbehrlich.

[8] Im 2. Larvenstadium sind die Anlagen der Flügel kaum zu erkennen, im 3. Larvenstadium lassen sie sich bereits deutlich identifizieren.

vollgesogene Wanzen werden (solange das Blut in ihnen noch warm ist) von anderen, noch hungrigen Wanzen angestochen und ausgesaugt. Bei der Wirtsfindung spielt Thermotaxis eine wesentliche Rolle.

Die ebenfalls zu beobachtende Koprophagie – sie saugen den flüssigen Kot von Artgenossen auf – ist für das Überleben der Wanzen sogar essentiell, auf diese Weise werden die im Darmtrakt befindlichen Symbionten von einer Generation an die nächste weitergegeben. Raubwanzen haben verschiedene Endosymbionten, und es gibt auch bereits Ansätze, diese Endosymbionten als Target für eine mögliche Bekämpfung der Chagas-Krankheit zu nutzen (siehe unten).

4. *Trypanosoma cruzi* – der Erreger

Trypanosoma cruzi ist ein Parasit mit ganz geringer Wirtsspezifität, *T. cruzi* kann geradezu alle Vertebraten befallen, welche von Raubwanzen als Blutwirte genutzt werden. Neben dem Menschen sind zumindest 175 andere Spezies, vor allem Kleinsäuger, als Wirte geeignet. Die meisten der als Reservoirtiere fungierenden Spezies sind allerdings gut an *T. cruzi* angepasst und entwickeln keine Symptome.

Tab. 2: Die Kinetoplastida. Überblick über die aktuelle Klassifizierung mit Nennung einiger repräsentativer Genera (nach LUMSDEN & EVANS 1976, MOREIRA et al. 2004, STEVENS 2008).

Taxon
Eukaryota CHATTON, 1925
Excavata CAVALIER-SMITH, 2002
Euglenozoa CAVALIER-SMITH, 1981
Kinetoplastida HONIGBERG, 1963
Prokinetoplastina VICKERMAN, 2004
Ichthyobodo PINTO, 1928
Metakinetoplastina VICKERMAN, 2004
Eubodonida VICKERMAN, 2004
Bodo EHRENBERG, 1830
Parabodonida VICKERMAN, 2004
Parabodo SKUJA, 1939
Cryptobia LEIDY, 1846 (syn. *Trypanoplasma* LAVERAN & MESNIL, 1901)
Neobodonida VICKERMAN, 2004
Neobodo VICKERMAN, 2004
Rhynchomonas KLEBS, 1893
Dimastigella SANDON, 1928
Trypanosomatida KENT, 1880
Trypanosomatidae DOFLEIN, 1901
Leptomonas KENT, 1880
Phytomonas DONOVAN, 1909
Leishmania ROSS, 1903
Herpetomonas KENT, 1880
Chritidia LEGER, 1902
Blastocrithidia LAIRD, 1959
Rhynchoidomonas PATTON, 1910
Endotrypanum MESNIL & BRIMONT, 1908
Trypanosoma GRUBY, 1843
Sauroleishmania RANQUE, 1973
Wallaceina PODLIPAEV et al., 1990

4.1. Systematik und Evolution

Trypanosoma cruzi gehört zu den Kinetoplastida, und diese werden innerhalb der Excavata zu den Euglenozoa gezählt. Innerhalb der Kinetoplastida wird *T. cruzi* zu den Stercoraria gestellt, welche aber im Unterschied zu den Salivaria (zu denen der Erreger der Schlafkrankheit, *T. brucei*, gehört, siehe WALOCHNIK & ASPÖCK 2010b), keine monophyletische Gruppe bilden. Früher wurden die Kinetoplastida in die zweigeißeligen Bodonina und die eingeißeligen Trypanosomatina unterteilt, heute werden insgesamt 5 verschiedene Gruppen in zwei Großgruppen unterschieden (Tab. 2). Die Stellung der Kinetoplastida innerhalb der Euglenozoa und die Verwandtschaft mit den photosynthetischen Euglenen ist noch immer nicht restlos geklärt, interessanterweise wurden aber inzwischen bei Trypanosomen Gene pflanzlichen Ursprungs gefunden – möglicherweise haben also auch alle Kinetoplastida ursprünglich einen Chloroplasten besessen (HANNAERT et al. 2003).

Die Trypanosomen werden als eine relativ junge Gruppe der Kinetoplastida angesehen, und zwar geht man davon aus, dass sie sich aus einem freilebenden Bodoniden entwickelt haben (SIMPSON et al. 2006). Unter den Bodoniden gibt es heute freilebende und parasitische, und zwar Fisch-Ektoparasiten (*Ichthyobodo*) und Endoparasiten von Fischen und Schnecken (*Cryptobia*). Die Trypanosomatiden können alle Vertebraten-Klassen, aber auch einige Invertebraten und sogar Pflanzen infizieren. Neben den zweiwirtigen Trypanosomatiden, gibt es eine ganze Reihe einwirtiger Parasiten, wie etwa *Crithidia*, *Leptomonas*, *Herpetomonas* und *Blastocrithidia*. Ein mögliches Szenario wäre, dass freilebende Bodoniden regelmäßig von Insekten oral aufgenommen wurden, und sich dann als Darmparasiten an den Insekten-Wirt adaptiert haben. Die frühen Insekten-Wirte waren nicht-blutsaugend, und erst als diese zum Blutsaugen übergegangen sind, haben sich einige Trypanosomatiden an das Leben im Blut angepasst – v.a. die undulierende Membran wird als eine Anpassung an das Leben im Blut angesehen. Trypanosomen mit nur einem Insektenwirt, gibt es zumindest in 10 Insekten-Ordnungen (STEVENS 2008).

Man geht allerdings davon aus, dass – während Leishmanien ursprünglich aus reinen Insekten-Parasiten und zwar erst vor relativ kurzer Zeit hervorgegangen sind – Trypanosomen schon lange einen zweiwirtigen Zyklus haben und insgesamt eine monophyletische Gruppe darstellen, also einen gemeinsamen Vorfahren haben (HAMILTON et al. 2004). Alle Trypanosomen sind (zumindest eine kurze Zeit lang) Blutparasiten von Vertebraten, als Überträger fungieren blutsaugende Arthropoden oder auch Blutegel. Der Vertebraten-Wirt wurde früh in den Zyklus integriert, war allerdings vermutlich

bereits ein Landwirbeltier[9], also frühestens vor etwa 360 Millionen Jahren. Das heutige Wirtsspektrum spricht gegen eine Koevolution der Trypanosomen mit den Vertebraten, vielmehr nimmt man an, dass sie sich jeweils an Wirte angepasst haben, die sich ein Habitat geteilt haben. Interessanterweise ist der Invertebraten-Wirt für den Zyklus einiger Trypanosomen heute nicht mehr essentiell. So kann *T. cruzi* bei verschiedenen Säugetieren auch über Analdrüsen-Sekrete (Opossums), über Urin, über die Muttermilch und auch pränatal übertragen werden (siehe unten) und *T. equiperdum*, ein Parasit von Pferden, wird während des Coitus übertragen.

Die Übertragung von *T. cruzi* auf den Menschen war vermutlich über einen sehr langen Zeitraum nur akzidentiell (und ist auch heute für die Aufrechterhaltung des Zyklus nicht nötig). Erst in den vergangenen 100-200 Jahren, als den Raubwanzen durch Abholzung und Urbanisierung ihre natürlichen Wirte abhanden gekommen sind, hat sich der Zyklus in manchen Regionen ganz in den domestischen Bereich verlagert. Die Opossums sind nicht nur die vermutlich ursprünglichsten Wirtstiere, sondern ihnen kommt auch bei der Verlagerung in den domestischen Bereich eine nicht unbedeutende Rolle zu, da sie im silvatischen und im peridomestischen Bereich zuhause sind, und mitunter auch in den domestischen Bereich eindringen.

Der nächste Verwandte von *T. cruzi* ist *T. rangeli*, dann die Trypanosomen der Fledermäuse (z. B. *T. vespertilionis*) und als nächstes die der Känguruhs (STEVENS et al. 2000).

Trypanosoma cruzi wird derzeit anhand verschiedener molekularer Marker in 6 Subtypen untergliedert, *T. cruzi* I-VI (TcI-TcIV), wobei TcI separat steht (DTU I)[10], während die anderen 5 (TcII-TcIV) gemeinsam eine Gruppe bilden (DTU II) (ZINGALES et al. 2009). Die zwei Gruppen (DTU I & DTU II) haben sich vermutlich bereits sehr früh voneinander getrennt, sich separat in Nord- bzw. Südamerika weiterentwickelt, und DTU I, die nordamerikanische Linie, ist dann erst nach der Verbindung der beiden Amerikas mit verschiedenen Säugetieren (entweder während des Oligozäns oder sogar erst während des Pliozäns) nach Südamerika eingeschleppt worden (BRIONES et al. 1999). DTU II ist noch immer eng an die Beuteltier-Fauna Südamerikas gebunden.

Inzwischen gilt als gesichert, dass genetischer Austausch bei der Evolution von *T. cruzi* eine ganz wesentliche Rolle gespielt hat, als ursprünglichste Vertreter der Art werden TcI und TcIII angesehen.

[9] Eine frühere Theorie, dass die Trypanosomatidae aus Blutegel-übertragenen Fischparasiten hervorgegangen sind, gilt inzwischen als widerlegt.
[10] DTU steht für discrete typing unit.

Trypanosoma rangeli – die harmlose Schwester

Die Schwesterart von *T. cruzi*, *T. rangeli* wurde 1920 von Enrique TEJERA, dem großen Parasitologen aus Venezuela, entdeckt und ursprünglich in der Gattung *Herpetosoma* beschrieben. Auch sie wird von Raubwanzen übertragen und auch sie kann den Menschen und zahlreiche andere Vertebraten infizieren.
T. rangeli kommt in vielen Ländern sympatrisch mit *T. cruzi* vor, weshalb die Differenzierung diagnostisch bedeutsam ist. *T. rangeli* ist deutlich größer als *T. cruzi* (im Menschen etwa 30 µm, im epimastigoten Stadium sogar bis zu 80 µm lang) und hat zum Unterschied von *T. cruzi* eine freischwingende Geißel und außerdem einen wesentlich kleineren Kinetoplasten. Innerhalb der Art werden zwei Genotypen unterschieden, welche sich in ihrer Vektorpräferenz unterscheiden.
T. rangeli gilt als apathogen für den Menschen, für die Wanze hingegen ist eine Infektion mit *T. rangeli* deutlich weniger harmlos als eine Infektion mit *T. cruzi*. Sie führt bei *Rhodnius*-Arten, den wichtigsten Vektoren, zu einer signifikanten Reduktion der Endosymbionten-Population im Darm und ist für die Wanze daher letztlich meist letal. Im Unterschied zu *T. cruzi* wird *T. rangeli* nicht über den Kot der Wanze sondern über den Speichel übertragen. In der Wanze wandert *T. rangeli* aus dem Darm in die Hämolymphe und schließlich in die Speicheldrüsen, wo sie sich zur infektiösen metazyklischen Form umwandelt. Die Übertragung zwischen den Raubwanzen erfolgt vermutlich v.a. über Kannibalismus.
Beim Menschen wurde *T. rangeli* erstmals von DE LEON nachgewiesen, und zwar bei Kindern aus Guatemala. Allein in Venezuela wurden inzwischen mehr als 2.500 Fälle dokumentiert. *T. rangeli*-Infektionen sind beim Menschen insgesamt sehr häufig, und der Mensch (wie übrigens auch die Raubwanze) kann gleichzeitig mit *T. rangeli* und *T. cruzi* infiziert sein. *T. rangeli* kann allerdings wesentlich länger als *T. cruzi*, bis zu einem Jahr, im Blut zirkulieren. Länder mit hohen Prävalenzen sind Venezuela, Guatemala, Panama, Kolumbien, El Salvador, Costa Rica, Peru und Brasilien.

4.2. Verbreitung

Der ursprüngliche silvatische Zyklus von *T. cruzi* ist von Süd-Argentinien und Süd-Chile bis nach Nord-Kalifornien verbreitet. Die Opossums (*Didelphis* spp.) sind für die den silvatischen Zyklus wichtigsten Reservoirwirte.

Trypanosoma cruzi DTU I (= TcI) kommt vor allem im Amazonas-Becken und in Ländern nördlich des Amazonas vor und war ursprünglich rein silvatisch mit *Didelphis* spp. als Hauptwirte und *Rhodnius* spp. als Hauptvektoren. Heute ist DTU I der typische Erreger von Chagas in Regionen nördlich des Amazonas mit einem domestischen und einem silvatischen Zyklus. Als Wirtstiere fungieren neben *Didelphis* spp. v.a. Nagetiere (und eben auch der Mensch) und als Vektoren neben *Rhodnius*- auch *Triatoma*- und *Panstrongylus*-Arten.

Trypanosoma cruzi DTU II (= TcII-VI) ist in den südlichen Ländern von Südamerika verbreitet und dominiert dort den domestischen Zyklus. TcII kommt im nördlichen Südamerika vor und ist vor allem an arborale Primaten angepasst (Hauptvektor: *Rhodnius*), TcIII ist der Erreger von Chagas an der südlichen Ostküste von Brasilien (Hauptvektor: *Panstrongylus*), TcIV ist im südamerikanischen Tiefland verbreitet und kommt vor allem bei Nagern vor (Hauptvektor: *Panstrongylus*), und TcV und

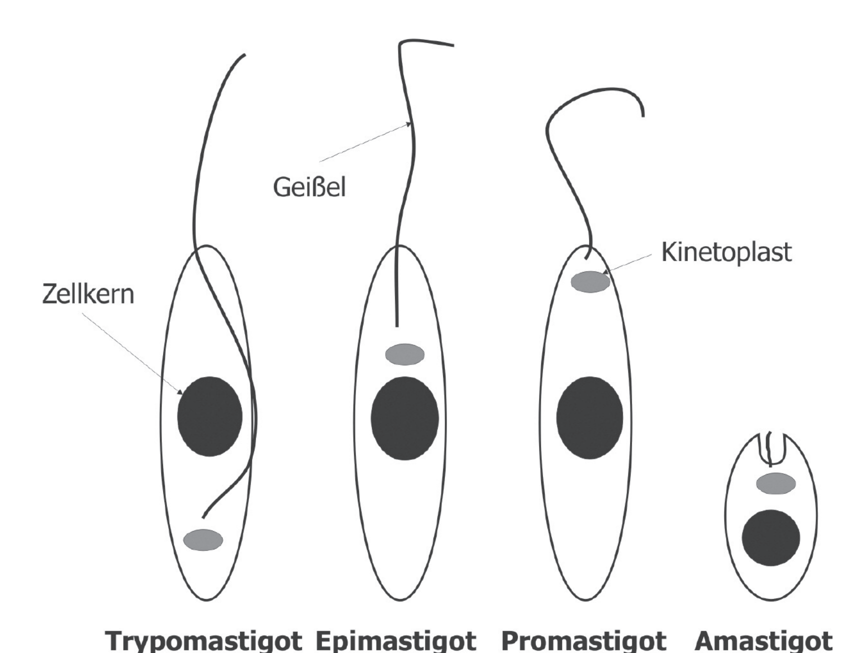


Abb. 6: Schematische Darstellung der verschiedenen Stadien der Kinetoplastida (Orig.).

TcVI sind die klassischen Erreger des so genannten „Southern Cone"-Chagas, also in den südlichen Regionen von Südamerika (Hauptvektor: *Triatoma*).

4.3. Morphologie

Das charakteristische Merkmal der Kinetoplastida ist der Kinetoplast, der in drei Formen vorkommt: als Eukinetoplast (konzentrierte Masse nahe des Basalkörperchens), als Polykinetoplast (mehrere Massen gleichmäßig verteilt über das gesamte Mitochondrium) und als Pankinetoplast (mehrere, ungleich verteilte Massen). Alle Trypanosomatidae haben einen Eukinetoplasten, und man unterscheidet je nach Lokalisation des Kinetoplasten (bzw. der Geißel, die „am" Kinetoplasten ansetzt) innerhalb der Zelle 4 verschiedene Stadien (Abb. 6).

Trypanosoma cruzi hat verglichen mit den anderen Trypanosomen einen ausgesprochen großen Kinetoplasten. Beim Kinetoplasten handelt es sich um kondensierte extranukleäre DNA, die an der Basis der Geißel in einem abgegrenzten Kompartiment des Mitochondriums liegt und eine leicht gebogene, stäbchenförmige Gestalt annimmt. Die Geißel entspringt am Basalkörperchen und zieht entlang der Außenkante einer undulierenden Membran nach vorne, wo sie dann als frei schwingende Geißel den Zellkörper noch einmal etwa um die Hälfte überragt. Es handelt sich also, wie grundsätzlich bei den Kinetoplastida, um eine Schleppgeißel. *T. cruzi* ist im Vektor epimastigot und nimmt im Vertebratenwirt zunächst die trypomastigote und dann die amastigote Form an (Abb. 7).

Bei der trypomastigoten Form liegt der Zellkern zentral in der Zelle und der Kinetoplast am Zell-Hinterende. Die Trypomastigoten sind schlank, spindelförmig und etwa 20 µm lang, kurz nach der Teilung erscheinen sie aber eher „gestaucht". Im Blutausstrich findet man hauptsächlich die charakteristische C- oder U-Form (Abb. 7b). Die amastigoten Formen (Abb. 7c-d) sind zwischen 2-6 µm groß, eher rundlich und ähneln insgesamt sehr stark jenen von *Leishmania* spp. (Walochnik & Aspöck 2010). Sie haben einen großen Kern, einen stäbchenförmigen Kinetoplasten und ein im Lichtmikroskop nicht sichtbares, ganz kurzes Flagellum.

4.4. Zellbiologie und Genetik

Neben dem Kern, dem Mitochondrium und dem Kinetoplasten, verfügt *T. cruzi* über einen Golgi-Apparat, ein Glykosom, Acidocalcisomen und Reservosomen. Die Zelloberfläche besteht im Wesentlichen aus drei Strukturen: der Glykokalyx, dem Lipid-Bilayer und einer Schicht aus Mikrotubuli, die v.a. am Hinterende der Zelle stark ausgeprägt ist. Die Glykokalyx ist bei den Epi- und Amastigoten sehr dünn und bei den Trypomastigoten etwas dicker, insgesamt aber deutlich weniger prominent als bei *T. brucei*. Das Zytoskelett besteht im Wesentlichen aus einem Netz von Mikrotubuli direkt unter der Plasmamembran. Das epimastigote Stadium hat am Vorderende ein Cytostom, einen Zellmund, umgeben von auffallend vielen Lektin-Rezeptoren, welche bei der Nahrungsaufnahme offenbar eine entscheidende Rolle spielen. Allerdings dient auch die Geißeltasche der Nahrungsaufnahme, wenn auch deutlich weniger effizient. Aufgenommene Nahrungspartikel werden verdaut, indem die endozytotischen Vesikel mit Reservosomen fusionieren, welche einer Vorstufe von Lysosomen entsprechen. Das Glykosom gehört zur Gruppe der Peroxisomen und dient der Glykolyse, während die Acidocalcisomen hauptsächlich Kalzium speichern. Die Geißel dient nicht nur der Fortbewegung, sondern auch dem Anheften an Wirtszellen. Außerdem hat *T. cruzi* eine ganze Palette von Glykoproteinen, die in der Zell-Zellkommunikation eine große Rolle spielen.

Das haploide Genom von *T. cruzi* umfasst ungefähr 55 Mb, und etwa 10 % des Genoms sind hochrepetitiv. Es ist verteilt auf geschätzte 28 diploide Chromosomen mit etwa 12.000 Genen und ist damit deutlich größer als jene von *T. brucei* oder *Leishmania major*. Der Kinetoplast macht etwa 10-15 % der Gesamt-DNA aus und besteht aus einem Netzwerk von 20.000-30.000 Minicircles, die kurze, sogenannte Guide-RNAs kodieren, zwischen denen einige Dutzend Maxicircles (mitochondriale Strukturgene) liegen (de Souza 2002). *T. cruzi* verfügt über eine besondere Form des Austauschs von genetischem Material, nämlich durch Zellfusion, wel-

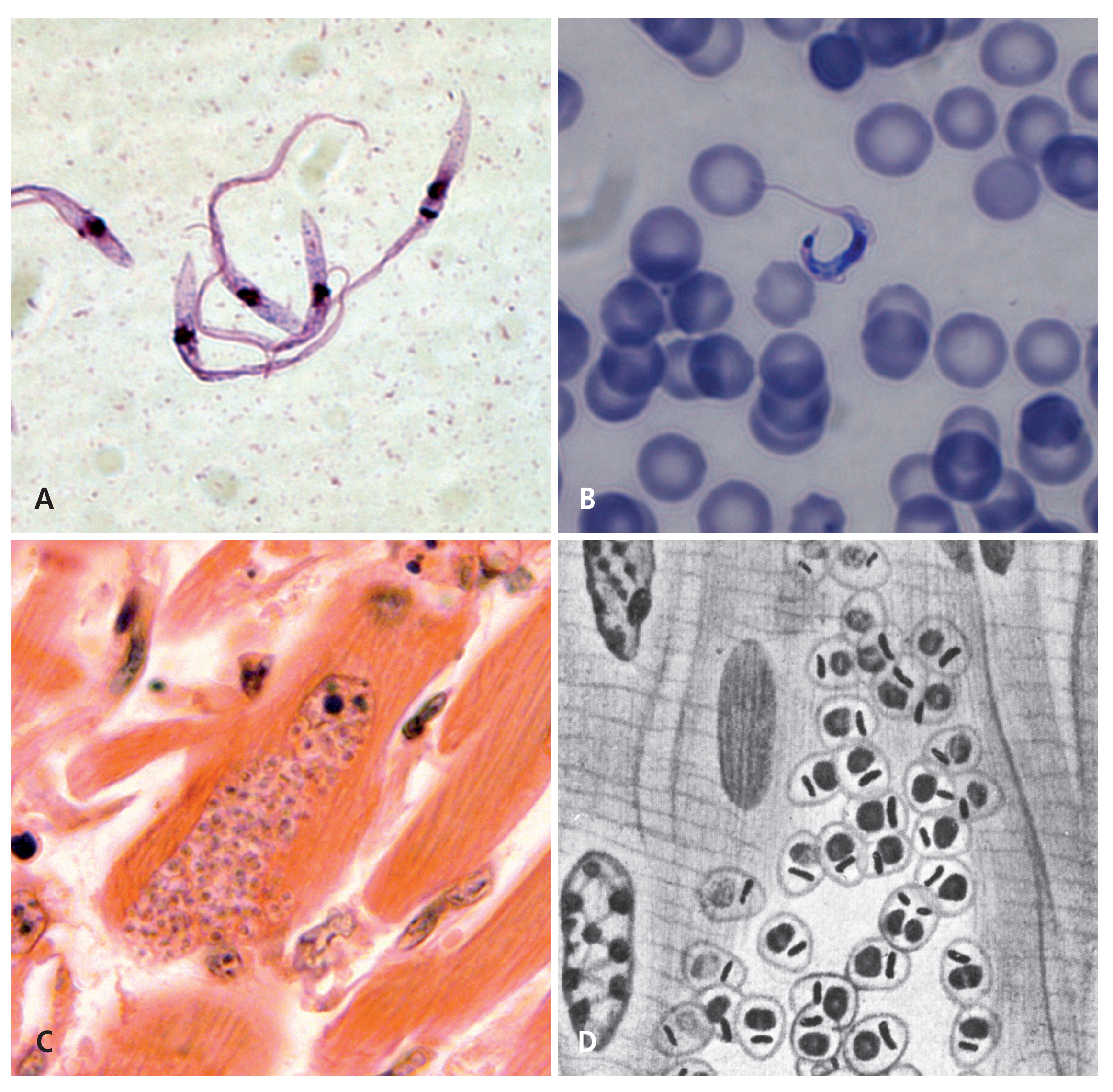


Abb. 7: *Trypanosoma cruzi*. **A** Epimastigote, **B** Trypomastigote, **C** Amastigote (Orig.), **D** Amastigote (aus: HARTMANN & SCHILLING 1917, nach VIANNA 1911).

che vermutlich im Vertebratenwirt stattfindet und aus der dann aneuploide Zellen (mit zusätzlichen oder fehlenden Chromosomen) hervorgehen. Dies ist auch der Grund für die erheblichen Schwankungen im DNA-Gehalt, die zwischen verschiedenen Stämmen beobachtet werden können (GAUNT et al. 2003).

4.5. Lebenszyklus

Der biologische Zyklus von *T. cruzi* (Abb. 8) beginnt mit dem Stich der Raubwanzen. Diese nehmen mit der Blutmahlzeit die trypomastigoten Stadien der Erreger auf. Im Vormagen der Wanzen wandeln sich die Trypomastigoten in Sphaeromastigote und schließlich im Darm in schlanke Epimastigote um, welche sich durch Längsteilung vermehren und an Epithelzellen anheften. Im Rektum der Wanzen transformiert dann innerhalb von 8-10 Tagen ein Teil der Epimastigoten zu metazyklischen Trypomastigoten. Diese werden mit den Fäzes ausgeschieden und sind infektiös. Die gesamte Entwicklung in der Raubwanze dauert etwa 2 Wochen, abhängig von der Umgebungstemperatur, aber auch vom Entwicklungsstadium der Wanze[11]. Eine einmal infizierte Wanze bleibt ihr gesamtes Leben hindurch infektiös. Viele Raubwanzen setzen beim Blutsaugen infizierten Kot auf die Haut des Menschen ab, und die Trypanosomen werden dann in der Regel von diesem in die Stichwunde eingekratzt, sie sind aber zu einem gewissen Grad auch selbst zur Lokomotion befähigt. Die Übertragung funktioniert an der Bindehaut des Auges und den Schleimhäuten von Mund und Nase besonders gut. Die infektiöse Dosis ist, im Gegensatz zur Schlafkrankheit, eher gering – man geht davon aus, dass bereits einige Dutzend Trypanosomen zu einer floriden Infektion führen können. Im Menschen ziehen sich die Trypanosomen nach einer trypomastigoten Blutphase in das Gewebe zurück, wo sie v.a. in Makrophagen, Muskel- und

[11] Während die Entwicklung in adulten Wanzen etwa 10-15 Tage dauert, kann sie im ersten Larvenstadium bereits nach 6-7 Tagen abgeschlossen sein (KRINSKY 2002).

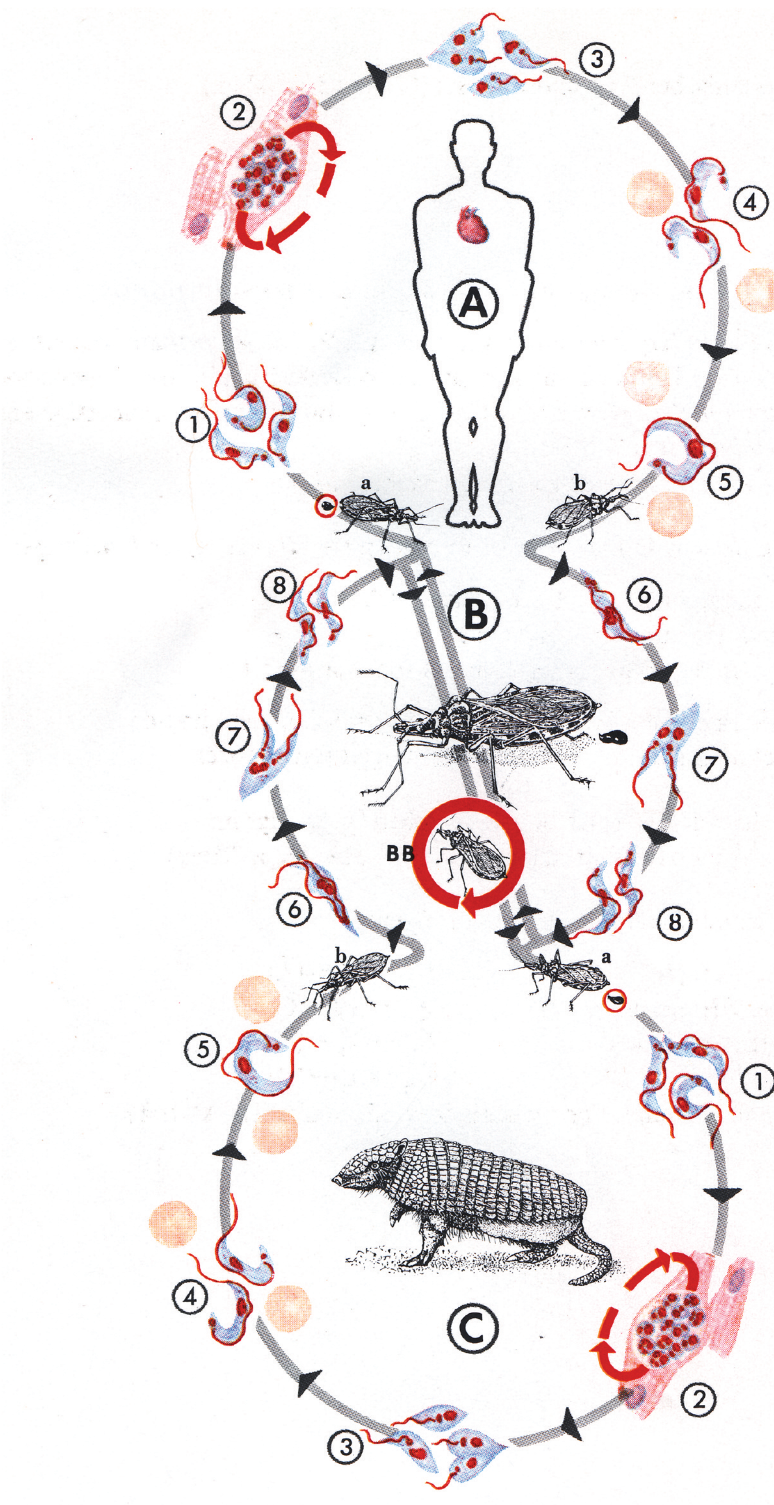


Abb. 8: Zyklus von *Trypanosoma cruzi*: **A**. Entwicklung im Menschen. **1**: Metazyklische Trypanosomen gelangen mit dem Wanzenkot (a) auf den Menschen. **2-3**: Intrazelluläre Umwandlung zum amastigoten Stadium in der Wirtszelle unter starker Vermehrung und Neubildung vom trypomastigoten Stadium. **4-5**: Trypomastigote Formen aus dem peripheren Blut werden von Wanze (b) aufgenommen. **B**. Entwicklung im Darm der Raubwanze. **6**: Frisch aufgenommenes Trypanosoma in Teilung. **7**: Umwandlung zur epimastigoten Form. **8:** Metazyklische Form aus dem Wanzenkot. BB. Koprophagie und „Kannibalismus" führen schon auf larvaler Entwicklungsstufe zur Infektion der jungen Raubwanzen. **C**. Gleichartige Entwicklung wie beim Menschen im Erregerreservoir. (aus: PIEKARSKI 1987, mit freundlicher Genehmigung von Springer Science+Business Media).

Gliazellen eindringen[12]. In vitro können sie nahezu alle kernhaltigen Zellen infizieren, sie scheinen aber in vivo einen deutlichen Gewebstropismus aufzuweisen. In den Zellen wandeln sie sich zu Amastigoten um und teilen sich durch wiederholte Zweiteilung bis die Wirtszelle zerstört ist und platzt. Im Gegensatz zu den afrikanischen Trypanosomen teilen sich die trypomastigoten Stadien von *T. cruzi* im Blut nicht, nur die amastigoten Formen sind zur Teilung befähigt (DE SOUZA 2002). Die freiwerdenden Amastigoten können in weitere Zellen eindringen und einen neuen lytischen Zyklus initiieren. Sie können sich aber auch wieder in trypomastigote Formen verwandeln, welche in den Zwischenzellraum entlassen werden und so den Blutstrom erreichen. Beim nächsten Stich einer Raubwanze nimmt diese solche trypomastigoten Stadien auf, und der Zyklus beginnt von neuem.

Neben den Raubwanzen können in Ausnahmefällen auch andere Arthropoden als Vektoren für *T. cruzi* fungieren. Zecken der Art *Rhipicephalus sanguineus* beispielsweise können den Erreger auf den Hund übertragen und auch Bettwanzen (*Cimex lectuarius*) weisen, obwohl sie den Zyklus auf Dauer nicht aufrechterhalten können, nach einer Blutmahlzeit an einem infizierten Wirt infektiöse Trypanosomen im Kot auf.

5. Morbus Chagas – die Krankheit

Die Chagas-Krankheit ist eine chronische Erkrankung, die sich über Jahre und Jahrzehnte hinziehen kann. In vielen Fällen verläuft die Infektion sogar vollkommen asymptomatisch, sie kann lebenslang als „stille" Infektion bestehen bleiben. Bei Neugeborenen und Kleinkindern kommt es in einem höheren Prozentsatz zu einer klinischen Symptomatik.

Neben der Infektion über den Kot beim Stich einer Raubwanze ist auch eine Infektion über die orale Aufnahme von Wanzenkot (z. B. mit Lebensmitteln) möglich. Und auch bei (unbeabsichtigter)[13] oraler Aufnahme einer infizierten Raubwanze, beispielsweise, wenn Wanzen in Nahrungsmittelfabriken einwandern und „mitverarbeitet" werden[14], kommt es zu einer erfolgreichen Übertragung der Trypanosomen (die orale Infektion ist bei einigen Nagetieren sogar der hauptsächliche

[12] Der klassische Invasionsmechanismus bei *T. cruzi* ist eine induzierte Phagozytose (bzw. bei nicht-phagozytischen Zellen entweder eine Vakuolisierung oder eine Invagination der Zellmembran), je nach Zellart gibt es aber deutliche Unterschiede im genauen Ablauf. Interessanterweise sind nicht nur die Trypomastigoten, sondern auch die A- und Epimastigoten zur Zellinvasion befähigt (EPTING et al. 2010).

[13] In einigen Gegenden Mexikos wird *Triatoma picturata* allerdings wegen angeblicher aphrodisierender Wirkung auch absichtlich gegessen.

[14] *T. cruzi* bleibt im Darm von toten Wanzen noch etwa 1 Monat lang infektiös (KRINSKY 2002).

Übertragungsweg). Zu beachten gilt auch, dass Blutkonserven durchaus nicht in allen endemischen Ländern auf Trypanosomen untersucht werden und deshalb – ebenso wie Organtransplantate – ein Infektionsrisiko darstellen. Darüber hinaus ist die Chagas-Krankheit eine jener Infektionskrankheiten, bei der die pränatale Infektion eine nicht unbedeutende Rolle spielt. Es wird sogar vermutet, dass dieser Übertragungsweg heute in den süd- und mittelamerikanischen Großstädten für einen ganz erheblichen Anteil der *T. cruzi*-Infektionen verantwortlich ist. In Argentinien übersteigen die auf pränatale Übertragung zurückzuführenden akuten Morbus Chagas-Fälle die Vektor-übertragenen Fälle bereits um einen Faktor von 10 (GÜRTLER et al. 2003). Auch eine galaktogene Übertragung von *T. cruzi* ist möglich, zu dieser kommt es vor allem im akuten Stadium der Krankheit und insbesondere bei Verletzungen der Mamillen (BITTENCOURT 1992).

5.1. Epidemiologie

Es wird geschätzt, dass etwa 100 Millionen Menschen dem Risiko einer Infektion ausgesetzt sind – 16-18 Millionen Menschen sind tatsächlich infiziert. Die WHO registriert insgesamt ungefähr 50.000 Todesfälle durch Chagas pro Jahr.

Die Chagas-Krankheit ist immer noch eine der häufigsten und wichtigsten Erkrankungen in Mittel- und Südamerika. Die Haupt-Endemiegebiete mit den entsprechenden Vektoren sind in Abbildung 9 dargestellt. In Hochendemiegebieten sind etwa 10 % der Todesfälle bei Erwachsenen auf die Chagas-Krankheit zurückzuführen. Interessanterweise ist die Verbreitung der Chagas-Krankheit auch stark durch die Defäkations-Gewohnheiten der Wanzen beeinflusst, in Gegenden, wo die endemischen Wanzen nicht dazu neigen, während der Blutmahlzeit einen Kot-Tropfen abzusetzen, gibt es keine Infektionen beim Menschen, obwohl die Wanzen selbst sehr wohl infiziert sein können. Die Arten mit den höchsten Übertragungsraten sind *Panstrongylus megistus*, *Rhodnius neglectus*, *R. prolixus* und *Triatoma infestans*. Allerdings ist jeweils nur ein gewisser Prozentsatz der Wanzen mit Trypanosomen infiziert, im domestischen Zyklus wird die dieser auf 5 % geschätzt (COURA & PEREIRA 2010). Dies mag mit ein Grund dafür sein, dass die Infektionsraten in den USA ausgesprochen niedrig sind, auch wenn der silvatische Zyklus durchaus besteht.

Der Verlauf der Chagas-Krankheit ist regional sehr unterschiedlich, und man geht heute davon aus, dass dies mit der unterschiedlichen Virulenz der Genotypen zusammenhängt. Die typischen Megaorgane treten vor allem in den südlichen Ländern von Südamerika auf. Während aber in Brasilien und Bolivien kardiale und

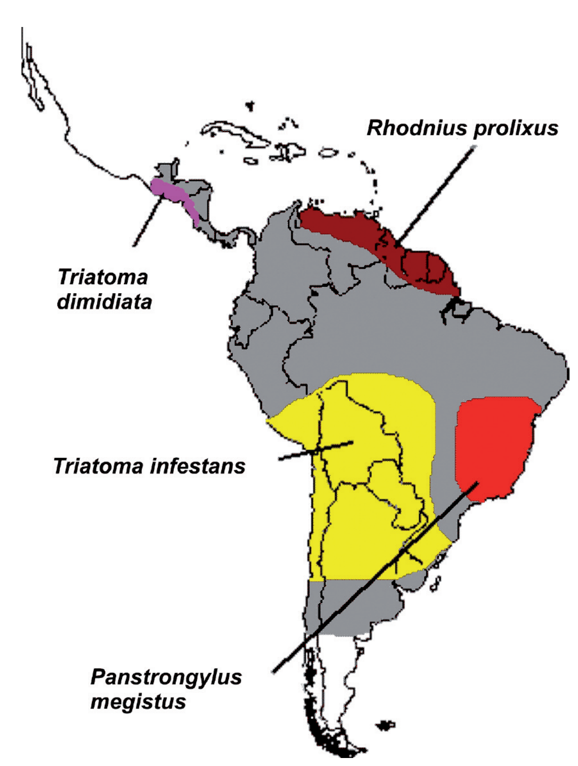


Abb. 9: Verbreitung der Chagas-Krankheit mit Angabe des jeweils wichtigsten Vektors (modifiziert nach: www.entomology.montana.edu).

intestinale Veränderungen häufig sind, werden in Venezuela und Kolumbien meist nur kardiale nicht aber intestinale Manifestationen beobachtet. Epidemiologisch lassen sich 5 Regionen unterscheiden: **Region 1**: Argentinien, Bolivien, Brasilien, Chile, Ecuador, Honduras, Paraguay, Peru, Uruguay und Venezuela, wo sowohl der domestische als auch der peridomestische Zyklus besteht, wo die Prävalenz insgesamt hoch (Seroprävalenz in ländlichen Regionen bis zu 50 %) und schwere chronische Verlaufsformen häufig sind, wo aber auch gezielte Kontrollprogramme im Einsatz sind; **Region 2**: Costa Rica, Kolumbien und Mexiko, wo auch ein domestischer und ein peridomestischer Zyklus besteht, wo schwere klinische Verläufe aber seltener und auch wenig Bekämpfungsmaßnahmen etabliert sind; **Region 3**: El Salvador, Guatemala, Nicaragua und Panama, wo grundsätzlich alle drei Zyklen bestehen aber insgesamt wenig Information zur Verfügung steht; **Region 4**: Antillen, Bahamas, Belize, Kuba, Französisch Guyana, Guyana, Haiti, Jamaika, Surinam und die USA, wo silvatische Zyklen bestehen, autochthone Fälle beim Menschen aber nur sporadisch auftreten; und **Region 5**: Länder, die eine hohe Zahl von Migranten aus endemischen Gebieten haben (COURA & BORGES-PEREIRA 2010).

Bei etwa 2-12 % der Schwangerschaften von chronisch infizierten Müttern kommt es zu einer pränatalen Übertragung von *T. cruzi* auf das Kind (WALOCHNIK & ASPÖCK 2004). Grundsätzlich ist die Transmissionsrate unabhängig von der Symptomatik der Mutter, sie ist al-



Abb. 10: Romaña-Zeichen (= Chagom am Auge) (Foto: Dr. J. KLEININGER).

lerdings abhängig vom Grad der Parasitämie und von der Virulenz des jeweiligen *T. cruzi*-Stammes (HERMANN et al. 2004). Außerdem kann eine alte *T. cruzi*-Infektion durch eine Schwangerschaft (wie übrigens auch durch eine erworbene Immunschwäche, z. B. AIDS) reaktiviert werden. Die Möglichkeit einer diaplazentaren Übertragung von *T. cruzi* beim Menschen wurde bereits 1911 von Carlos CHAGAS vermutet. Inzwischen konnte gezeigt werden, dass die Trypanosomen tatsächlich diaplazentar (und nicht, wie viele andere Erreger durch Blutkontakte zwischen Mutter und Kind während der Geburt) übertragen werden.

Chagas in der dritten Generation

Durch Landflucht, Migrationswellen und Tropenreisen kommt es in jüngster Zeit immer häufiger zum Auftreten von Protozoen-Infektionen, insbesondere von Tropenkrankheiten, in nicht endemischen Gebieten. Zwar können sich die Erreger in diesen Gebieten, da die Überträger fehlen und/oder grundsätzlich andere Bedingungen herrschen, zumeist nicht etablieren, jedoch kann es nichtsdestoweniger zu Übertragungen kommen, und zwar einerseits über Bluttransfusion und andrerseits eben durch vertikale Transmission. Dies ist insofern besonders problematisch, da in nicht endemischen Gebieten zumeist nicht an diese Infektionen gedacht wird, und es deshalb oft zu einer erheblich verzögerten Diagnosestellung kommt.
So lebten bereits 1999 geschätzte 100.000 *T. cruzi*-Infizierte in den USA (LEIBY et al. 1999), und da es bei Morbus Chagas zu einer pränatalen Übertragung kommen kann, treten auch immer wieder Fälle bei Menschen auf, die selbst nie in einem Endemiegebiet waren. Morbus Chagas kann sogar erst in der F2-Generation ausbrechen, der erste Fall einer solchen Übertragung wurde bereits 1987 bekannt (SCHENONE et al. 1987). Im Jahr 2001 berichteten SCHENONE et al. von zwei Neugeborenen mit einer Morbus Chagas-Symptomatik, deren in Santiago-City wohnhafte Mütter beide niemals eine Symptomatik gezeigt, keinen Kontakt zu Triatomen, keinen Aufenthalt in Chagas-endemischen Gebieten gehabt und keine Bluttransfusionen bekommen hatten. Beide Mütter waren allerdings seropositiv. Die Infektionskette konnte schließlich bis zur Großmutter, die in einem endemischen Gebiet geboren und aufgewachsen war, nachgewiesen werden.

5.2. Symptomatik und klinisches Bild

Die Symptomatik der Chagas-Krankheit lässt sich grob in drei Phasen einteilen: die akute Phase, die intermediäre Phase und die chronische Phase. Die Inkubationszeit beträgt in der Regel 7-14 Tage, kann aber in Einzelfällen auch wesentlich länger dauern. In etwa 50 % der Fälle erfolgt die Infektion im Bereich des Auges und geht einher mit einer Konjunktivitis und einem Ödem der Augenlieder, dem sogenannten Romaña-Zeichen (Abb. 10)[15], welches aber auch unbehandelt nach einiger Zeit wieder abheilt. Außerdem kommt es oft zu einer Vergrößerung der lokalen Lymphknoten, welche etwa 2-6 Wochen anhalten kann. Sobald die Trypanosomen im Blutstrom sind, also bereits wenige Tage nach der Infektion, beginnt die akute Phase. In dieser Phase zirkulieren die Erreger im Körper – und dies ist auch jene Phase, in der der direkte Nachweis der Erreger am besten gelingt. Die akute Phase dauert etwa 4-8 Wochen und erreicht 2-3 Wochen nach der Infektion ihren Höhepunkt. Während dieser Zeit kann es zu Unwohlsein, Fieber, Hepatosplenomegalie, Myalgie, Lymphadenopathie, Ausschlägen und subkutanen Ödemen kommen – allerdings vorwiegend bei Kleinkindern, bei Erwachsenen geht die akute Phase bei weniger als 1 % der Infizierten mit spezifischen Symptomen einher. Die akute Phase kann spontan ausheilen, aber sie kann auch tödlich verlaufen. In den meisten Fällen allerdings geht sie nach spätestens einigen Monaten in die intermediäre Phase über. Die Erreger ziehen sich ins Gewebe zurück, werden zu intrazellulären Parasiten und wandeln sich in das amastigote Stadium um. Diese Phase kann lebenslang ohne Symptomatik verlaufen (man spricht dann von einer „undeterminierten Phase“) oder aber in die chronische Phase mit den typischen Organmanifestationen übergehen. Offenbar besteht durchaus ein Zusammenhang zwischen der Intensität der akuten Phase und dem Schweregrad der Schädigung in der chronischen Phase. Die Entstehung der sogenannten Megaorgane (v.a. Megakor, Megakolon, Megaösophagus) ist vermutlich hauptsächlich auf eine Zerstörung der Ganglienzellen (insbesondere des Meissner- und Auerbach-Plexus des Vegetativen Nervensystems) zurückzuführen. Bei den meisten Morbus Chagas-Patienten sind außerdem Leber und Milz infiziert, und darüber hinaus kann es zu einer Miteinbeziehung des ZNS kommen, was meist zu einer Meningoenzephalitis führt.

Die für *T. cruzi* charakteristische Lokalisation ist das Herz, und das ganz typische, geradezu pathognomonische Bild ist das eines apikalen Aneurysma (einer sack-

[15] Wenn nicht die Augen betroffen sind, so bezeichnet man die Läsion rund um die Einstichstelle als Chagom.

[16] Reinfektion ist offenbar eher die Ausnahme, denn die metazyklischen Trypanosomen werden von spezifischen Antikörpern effektiv abgetötet.

artigen Erweiterung an der Herzspitze). Lange war man der Meinung, dass die myokardialen Veränderungen ausschließlich auf Autoimmunreaktionen zurückzuführen seien, nach neueren Untersuchung weiß man aber, dass die Erreger lebenslang intrazellulär im Gewebe persistieren[16] und so außerdem zu einer kontinuierlichen Immunstimulation führen.

Eine diaplazentare Infektion manifestiert sich zunächst in einer Plazentitis, in vielen Fällen kommt es auch zu Fehlgeburten. Zwar zeigen nur etwa 35 % der infizierten Neugeborenen unmittelbar nach der Geburt eine klinische Symptomatik, jedoch verläuft die Infektion dann meist sehr drastisch. Es kommt typischerweise zu Fieber und Hepatosplenomegalie, und nahezu 50 % der pränatal infizierten Kinder sterben innerhalb der ersten 4 Lebensmonate. Allerdings kann die Infektion auch bei pränatal infizierten Menschen lebenslang asymptomatisch bleiben.

5.3. Immunbiologie

Trypanosoma cruzi ist im Menschen zunächst extra- und dann hauptsächlich intrazellulär. Zu Beginn der Infektion spielen Makrophagen und Natural Killer (NK)-Zellen mit der Produktion von Tumornekrosefaktor (TNF)-α und Interferon (IFN)-γ die wichtigste Rolle in der Immunabwehr. Im späteren Verlauf der Infektion, wenn die Erreger intrazellulär sind, vermittelt Interleukin (IL)-12 die Produktion von IFN-γ und die Aktivierung der NK-Zellen. Die Erreger werden schließlich mit Hilfe von Stickoxid (NO) und freien Sauerstoffradikalen abgetötet. Frei zirkulierende Trypomastigote werden in der chronischen Phase von spezifischen Antikörpern eliminiert.

Auch wenn die intrazelluläre Lebensweise die Hauptstrategie von *T. cruzi* ist, dem Immunsystem zu entkommen – im Unterschied zu *T. bruzi* mit seiner sehr effizienten Antigenvariabilität –, so hat auch *T. cruzi* Wege der Immunevasion gefunden. Beispielsweise exprimiert *T. cruzi* Proteine, die menschlichen Proteinen sehr ähnlich sind, betreibt also eine Art molekulare Mimikry. Dadurch entwickelt der Wirt eine Immunantwort, die gegen seine eigenen Zellen gerichtet ist (Autoimmunität). Das immundominante B13-Oberflächenantigen von *T. cruzi* stimuliert über die Vermittlung von CD8+-T-Zellen, IL-2 und IL-4 die Produktion von Antikörpern, welche gegen die schwere Kette des Herz-Myosins, des wichtigsten Herz-Proteins (es macht 50 % der Gesamt-Protein-Masse im Herzen aus) gerichtet sind (IWAI et al. 2005). Auf diese Weise zerstört der Wirt sein eigenes Gewebe. Jedoch ist dies nicht der einzige Pathomechanismus, denn v.a. auch die Persistenz des Erregers und die dadurch bedingte Immunstimulation über Jahre und Jahrzehnte ist ein immunpathologisch ganz wichtiger Faktor.

Die Erreger können aber auch über lösliche Faktoren die Immunantwort ihres Wirts aktiv modulieren, beispielsweise gibt *T. cruzi* Moleküle ab, welche mit Zytokinen, wie IL-2 und IFN-γ interferieren. Außerdem sind die Trypomastigoten mancher Stämme Komplement-resistent, wobei verschiedene Glykoproteine, die bestimmte Komplementfaktoren „wegbinden" und dadurch inaktivieren, eine entscheidende Rolle spielen.

5.4. Diagnostik

Die Diagnostik beruht einerseits auf dem direkten Nachweis des Parasiten (trypomastigotes Stadium) im peripheren Blut des Patienten und andererseits auf dem serologischen Nachweis von spezifischen Antikörpern. Für den direkten Nachweis wird wegen der meist geringen Erregerdichte im Blut vorzugsweise ein dicker Tropfen hergestellt. Die trypomastigoten Trypanosomen lassen sich aufgrund ihrer Größe (sie sind etwa 3x so groß wie ein Erythrozyt), ihrer leicht gebogenen Form (C- oder U-förmig) und ihrer charakteristischen Geißel leicht erkennen. In der Giemsa-Färbung erscheint der Zellkörper blau und Zellkern, Kinetoplast und Geißel rot oder violett. Wenn Trypomastigote gefunden werden, muss der Parasit differentialdiagnostisch von *T. rangeli* abgegrenzt werden, insbesondere natürlich in Gegenden, wo diese zwei Organismen sympatrisch vorkommen. Da es sich bei der Chagas-Krankheit, und zwar v.a. bei Erwachsenen, um eine in der Regel chronisch verlaufende Infektion handelt und sich die Erreger nach einer sehr kurzen akuten Phase der Infektion in das Gewebe, typischerweise in die Muskulatur, zurückziehen, gelingt der direkte Nachweis im peripheren Blut oft nicht – hier kann die Serologie Abhilfe schaffen. Es gilt allerdings zu beachten, dass auch der serologische Nachweis trotz bestehender Infektion negativ sein kann, und dass sich Morbus Chagas und die Leishmaniosen in vielen Regionen überlappen, und es zu Kreuzreaktivitäten kommen kann (CORRAL et al. 1996). Eine weitere Alternative ist die Xenodiagnose, eine sehr sensitive, aber zeitaufwendige Methode. Sie beruht auf folgender Strategie: Man lässt eine sterile Raubwanze[17] an einem Chagas-Patienten Blut saugen, und wenn der Patient positiv ist, vermehren sich die mit dem Blut aufgenommenen Erreger in der Raubwanze massiv, so dass sie nach einigen Wochen in deren Kot problemlos nachgewiesen werden können. Seit einigen Jahren stehen auch ein ELISA zum Antigennachweis im Urin und verschiedene PCR-Protokolle zur Verfügung.

Für die Diagnose der pränatalen Infektion wird Nabelschnurblut oder Liquor untersucht. Bei bekannter Infektion der Mutter wird grundsätzlich eine serologische Überwachung des Neugeborenen empfohlen.

---

[17] Offenbar eignet sich die Raubwanzenart *Panstrongylus megistus* am besten für die Xenodiagnose (COURA & BORGES-PEREIRA 2010).

Rhodnius prolixus und *Rhodococcus rhodnii*

Triatomine Raubwanzen ernähren sich in allen Stadien ausschließlich von Blut und sind bei der Verdauung auf symbiontische Bakterien angewiesen – welche über Koprophagie von einer Generation an die nächste weitergegeben werden. Außerdem wird vermutet, dass die Bakterien für die Wanzen Vitamine, insbesondere Vitamin B, produzieren.

Dass Raubwanzen charakteristische Bakterien in ihrem Darm haben, ist schon seit den 1920er Jahren bekannt, und schon in den 1930er Jahren vermutete Emmanuel DIAZ, dass diese für das Überleben der Wanzen essentiell sind. Der erste Endosymbiont, der bei Raubwanzen beschrieben wurde, war *Rhodococcus rhodnii* (beschrieben als *Actinomyces rhodnii* ERIKSON, 1953) im Enddarm von *Rhodnius prolixus*. Nach einer Blutmahlzeit geht die Symbionten-Population zunächst leicht zurück, um dann sprunghaft auf ein Vielfaches anzusteigen. Die Anzahl an Endosymbionten pro Individuum kann 10^8 übersteigen und bis zu 5 % des Trockengewichtes ausmachen.

Eine Infektion mit *Trypanosoma rangeli* bewirkt bei *R. prolixus* eine deutliche Reduktion der Endosymbionten-Population (nicht allerdings bei *Triatoma*-Arten, welche allerdings als natürlicher Vektor von *T. rangeli* kaum eine Rolle spielen). Offenbar ist *T. rangeli* nur für *R. rhodnii*, nicht aber für die *Triatoma*-Endosymbionten, *Nocardia* spp., gefährlich. Interessanterweise ist für letztere aber *Blastocrithidia triatomae*, welche hauptsächlich von Triatomen übertragen wird, pathogen.

Es gibt auch Bestrebungen, sich die in den Raubwanzen als Endosymbionten lebenden Bakterien für die Bekämpfung der Chagas-Krankheit zu Nutze zu machen. Beispielsweise konnte gezeigt werden, dass die Übertragung von *Trypanosoma cruzi* durch *T. rhodnius* verhindert wird, wenn man in *R. rhodnii* die Expression von Cecropin A, einem gegen *Trypanosoma* wirksamen Peptid, ankurbelt (DURVASALA et al. 1997).

5.5. Therapie und Prophylaxe

Das Therapeutikum der Wahl ist – seit langer Zeit und noch immer – Nifurtimox (Lampit), und zwar wird eine Dosierung von 10-15 mg/kg KG (oral) pro Tag für zwei Monate empfohlen. Diese Therapie ist im akuten Stadium der Krankheit in 90 % der Fälle erfolgreich, allerdings hat Nifurtimox mutagenes Potential, chromosomale Schäden sind als Nebenwirkungen bekannt. In der Schwangerschaft sollte Nifurtimox nicht angewendet werden. Benznidazol, und zwar in zwei Dosen à 7,5 mg/kg KG über einen Zeitraum von 60 d, Allopurinol oder Itraconazol stehen als Alternativen zur Verfügung. Unbehandelt enden bis zu 40 % der klinisch manifesten Infektionen (zum Teil allerdings erst nach vielen Jahren) letal. Für das chronische Stadium steht bis heute kein wirklich wirksames Therapeutikum zur Verfügung. Allerdings können diätische bzw. chirurgische Maßnahmen bei Megakolon und Megaösophagus durchaus Abhilfe verschaffen, und bei massiver Herzsymptomatik sind Herzschrittmacher und Herztransplantation mögliche Optionen.

Durch das massive Einsetzen von Insektiziden, aber vor allem auch durch Bildungskampagnen und bauliche Maßnahmen (z. B. das Austauschen der Strohdächer durch Blechdächer) konnten die Fallzahlen in vielen Regionen deutlich gesenkt werden – in manchen Ländern (z. B. Chile und Uruguay) und in zahlreichen Großstädten Südamerikas ist es inzwischen gelungen, den domestischen Zyklus vollkommen zu unterbrechen. Leider bestehen aber nicht in allen Endemiegebieten effiziente Kontrollprogramme, und v.a. in ländlichen Regionen ist die Chagas Krankheit noch immer weit verbreitet. Auch gibt es nur in wenigen Ländern ein obligatorisches Blutbanken-Screening. Als prophylaktische Maßnahmen für Touristen empfiehlt sich, das Schlafen in Lehmhäusern oder strohbedeckten Hütten zu vermeiden und jedenfalls unter Moskitonetzen zu schlafen. Die Anwendung von Insektiziden kann eine Übertragung stark minimieren, allerdings sind auch bereits Resistenzen bei Raubwanzen bekannt. Neuere Überlegungen zur Bekämpfung der Chagas-Krankheit schließen auch die für die Wanzen lebenswichtigen Endosymbionten mit ein (siehe Kasten).

Eine Vakzine steht derzeit nicht in Aussicht, auch wenn es bereits verschiedene Anläufe gegeben hat – frühe Bemühungen basierten auf abgetöteten oder attenuierten Ganzzell-Vakzinen, jüngere einerseits auf DNA-, andrerseits auf Protein-Vakzinen, wobei vor allem rekombinant hergestellte *T. cruzi*-Glykoproteine (Gp90, Gp56 und Gp82) Einsatz finden (BHATIA & GARG 2005).

6. Dank

Wir danken den Herren Prof. Dr. Günther SCHAUB (Bochum) und Dr. Jorge KLEISINGER (Chaco, Argentinien) für die freundliche Überlassung der Fotografien, sowie dem Springer Verlag, Heidelberg für die Erlaubnis der Reproduktion der Abbildung 8.

7. Zusammenfassung

Die Chagas-Krankheit ist eine Anthropozoonose, die von blutsaugenden Arthropoden aus der Familie der Raubwanzen (Reduviidae) übertragen wird, der Erreger ist *Trypanosoma cruzi*. Die Vektoren sind nachtaktiv und stechen mit Vorliebe im Augen- und Lippenbereich, weshalb sie im Englischen auch „kissing bugs“ heißen. Morbus Chagas kommt vor allem in den ländlichen Gebieten von Mittel- und Südamerika vor, etwa 16-18 Millionen Menschen sind mit *T. cruzi* infiziert, und es gibt ein riesiges tierisches Erregerreservoir. Neben dem Menschen fungieren etwa 175 verschiedene Tierarten als Reservoirwirte, diese erkranken aber in der Regel nicht. Die Erkrankung verläuft in drei Stadien. Zunächst kommt es zu einer akuten Infektion, die Trypanosomen zirkulieren extrazellulär im Blut, und an der Einstichstelle ist eine lokale Entzündungsreaktion, das typische Romaña-Zeichen, zu sehen. Nach einigen Wochen klingt die Infektion ab und geht in die intermediäre Phase über, die Erreger werden intrazellulär und ziehen sich in das Gewebe, insbesondere in die Muskulatur

zurück. Bei vielen Patienten verharren die Erreger dort und es kommt zu keiner weiteren Symptomatik. Bei etwa 20-35 % der Infizierten allerdings geht die Erkrankung nach einigen Jahren (oder Jahrzehnten) in das chronische Stadium über. Die Trypanosomen beginnen wieder sich zu vermehren und zerstören nach und nach die befallenen Zellen. Dieses Stadium geht meist mit massiven Organschäden einher, typisch sind die sogenannten Megaorgane (Megakor, Megaösophagus und Megakolon). Jedes Jahr sterben etwa 50.000 Menschen an der Chagas-Krankheit.

8. Literatur

AUFDERHEIDE A.C., SALO W., MADDEN M., STREITZ J., BUIKSTRA J., GUHL F., ARRIAZA B., RENIER C., WITTMERS L.E. Jr., FORNACIARI G. & M. ALLISON (2004): A 9,000-year record of Chagas' disease. — Proc. Natl. Acad. Sci. U S A **101**: 2034-2039.

BITTENCOURT A.L. (1992): Possible risk factors for vertical transmission of Chagas' disease. — Rev. Inst. Med. Trop. Sao. Paulo. **34**: 403-408.

BRIONES M.R., SOUTO R.P., STOLF B.S. & B. ZINGALES (1999): The evolution of two *Trypanosoma cruzi* subgroups inferred from rRNA genes can be correlated with the interchange of American mammalian faunas in the Cenozoic and has implications to pathogenicity and host specificity. — Mol. Biochem. Parasitol. **104**: 219-232.

CORRAL R.S., ALTCHEH J., ALEXANDRE S.R., GRINSTEIN S., FREILIJ H. & A.M. KATZIN (1996): Detection and characterization of antigens in urine of patients with acute, congenital, and chronic Chagas' disease. — J. Clin. Microbiol. **34**: 1957-1962.

COURA J.R. & J. BORGES-PEREIRA (2010): Chagas disease: 100 years after its discovery. A systemic review. — Acta Trop. **115**: 5-13.

DE SOUZA W. (2002): Basic cell biology of *Trypanosoma cruzi*. — Curr. Pharm. Des. **8**: 269-285.

DURVASULA R.V., GUMBS A., PANACKAL A., KRUGLOV O., AKSOY S., MERRIFIELD R.B., RICHARDS F.F. & C.B. BEARD (1997): Prevention of insect-borne disease: an approach using transgenic symbiotic bacteria. — Proc. Natl. Acad. Sci. U S A **94**: 3274-3278.

EPTING C.L., COATES B.M. & D.M. ENGMAN (2010): Molecular mechanisms of host cell invasion by *Trypanosoma cruzi*. — Exp. Parasitol. **126**: 283-291.

FERREIRA L.F., BRITTO C., CARDOSO M.A., FERNANDES O., REINHARD K. & A. ARAÚJO (2000): Paleoparasitology of Chagas disease revaled by infected tissues from Chilean mummies. — Acta Trop. **75**: 79-84.

GARG N. & V. BHATIA (2005): Current status and future prospects for a vaccine against American trypanosomiasis. — Expert. Rev. Vaccines **4**: 867-880.

GAUNT M.W., YEO M., FRAME I.A., STOTHARD J.R., CARRASCO H.J., TAYLOR M.C., MENA S.S., VEAZEY P., MILES G.A., ACOSTA N., DE ARIAS A.R. & M.A. MILES (2003): Mechanism of genetic exchange in American trypanosomes. — Nature **421**: 936-939.

GUHL F., JARAMILLO C., VALLEJO G.A., CARDENAS A-ARROYO F. & A. AUFDERHEIDE (2000): Chagas disease and human migration. — Mem. Inst. Oswaldo Cruz **95**: 553-555.

GURTLER R.E., SEGURA E.L. & J.E. COHEN (2003): Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* infection in Argentina. — Emerg. Infect. Dis. **9**: 29-32.

HAMILTON P.B., GIBSON W.C. & J.R. STEVENS (2007): Patterns of co-evolution between trypanosomes and their hosts deduced from ribosomal RNA and protein-coding gene phylogenies. — Mol. Phylogenet. Evol. **44**: 15-25.

HAMILTON P.B., STEVENS J.R., GAUNT M.W., GIDLEY J. & W.C. GIBSON (2001): Trypanosomes are monophyletic: evidence from genes for glyceraldehyde phosphate dehydrogenase and small subunit ribosomal RNA. — Int. J. Parasitol. **34**: 1393-1404.

HAMILTON P.B., STEVENS J.R., GIDLEY J., HOLZ P. & W.C. GIBSON (2005): A new lineage of trypanosomes from Australian vertebrates and terrestrial bloodsucking leeches (Haemadipsidae). — Int. J. Parasitol. **35**: 431-443.

HANNAERT V., SAAVEDRA E., DUFFIEUX F., SZIKORA J.P., RIGDEN D.J., MICHELS P.A. & F.R. OPPERDOES (2003): Plant-like traits associated with metabolism of *Trypanosoma* parasites. — Proc. Natl. Acad. Sci. USA **100**: 1067-1071.

HERMANN E., TRUYENS C., ALONSO-VEGA C., RODRIGUEZ P., BERTHE A., TORRICO F. & Y. CARLIER (2004): Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* is associated with maternal enhanced parasitemia and decreased production of interferon-gamma in response to parasite antigens. — J. Infect. Dis. **189**: 1274-1281.

IWAI L.K., JULIANO M.A., JULIANO L., KALIL J. & E. CUNHA-NETO (2005): T-cell molecular mimicry in Chagas disease: identification and partial structural analysis of multiple cross-reactive epitopes between *Trypanosoma cruzi* B13 and cardiac myosin heavy chain. — J. Autoimmun. **24**: 111-117.

KRENN H.W. & H. ASPÖCK (2010): Bau, Funktion und Evolution der Mundwerkzeuge blutsaugender Arthropoden. — In: ASPÖCK H. (Hrsg.), Krank durch Arthropoden. Denisia **30**: 81-103.

KRINSKY W.L. (2002): True Bugs (Hemiptera). — In: MULLEN G. & L. DURDEN (eds), Medical Veterinary Entomology. Academic Press, Elsevier Science, Amsterdam etc.: 303-316.

LEIBY D.A., FUCCI M.H. & R.J. STUMPF (1999): *Trypanosoma cruzi* in a low- to moderate-risk blood donor population: seroprevalence and possible congenital transmission. — Transfusion **39** (3): 310-315.

LUMSDEN W.H.R. & D.A. EVANS (eds) (1976): Biology of the Kinetoplastida. — Academic Press, London, New York, San Francisco: 1-563.

MEHLHORN H. & G. PIEKARSKI (2002): Grundriß der Parasitenkunde. 6. Aufl. — Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, Jena. Lübeck, Ulm: 1-516.

MOREIRA D., LÓPEZ-GARCÍA P. & K. VICKERMAN (2004): An updated view of kinetoplastid phylogeny using environmental sequences and a closer outgroup: proposal for a new classification of the class Kinetoplastea. — Int. J. Syst. Evol. Microbiol. **54**: 1861-1875.

OREGGO F. & C. QUINTANA (2007): DARWIN's illness: a final diagnosis. — Notes Rec. R. Soc. Lond. **61**: 23-29.

PIEKARSKI G. (1987): Medizinische Parasitologie in Tafeln. Dritte, vollständig überarbeitete Auflage. — Springer Verlag Berlin, Heidelberg: 1-364.

SCHAUB G. (2009): Interactions of trypanosomatids and triatomines. — Adv. Insect Physiol. **37**: 177-242.

SCHENONE H., GAGGERO M., SAPUNAR J., CONTRERAS M.C. & A. ROJAS (2001): Congenital Chagas disease of second generation in Santiago, Chile. Report of two cases. — Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo **43**: 231-232.

SCHENONE H., IGLESIAS J., SCHENONE S. & M.C. CONTRERAS (1987): Congenital Chagas' infection of 2nd generation. — Bol. Chil. Parasitol. **42**: 71-73.

SIMPSON A.G., STEVENS J.R. & J. LUKES (2006): The evolution and diversity of kinetoplastid flagellates. — Trends Parasitol. **22**: 168-174.

STEVENS J. & A. RAMBAUT (2001): Evolutionary rate differences in trypanosomes. — Infect. Genet. Evol. **1**: 143-150.

STEVENS J. (2008): Kinetoplastid phylogenetics, with special reference to the evolution of parasitic trypanosomes. — Parasite **15**: 226-232.

STEVENS J., GIBSON W. & H. NOYES (2000): Trypanosome evolution under the microscope. — Parasitol. Today **16**: 270-271.

WALOCHNIK J. & H. ASPÖCK (2004): Pränatale, perinatale und neonatale Protozoen-Infektionen des Menschen: Überblick und aktuelle Probleme. — Nova Acta Leopoldina **334**: 187-207.

WALOCHNIK J. & H. ASPÖCK (2010a): Sandmücken, Leishmanien und Leishmaniosen – neue Dimensionen alter Krankheiten. — In: ASPÖCK H. (Hrsg.), Krank durch Arthropoden. Denisia **30**: 673-694.

WALOCHNIK J. & H. ASPÖCK (2010b): Tsetse-Fliegen, Trypanosomen und Schlafkrankheit – die tödlichste Parasitose. — In: ASPÖCK H. (Hrsg.), Krank durch Arthropoden. Denisia **30**: 637-654.

ZINGALES B., ANDRADE S.G., BRIONES M.R., CAMPBELL D.A., CHIARI E., FERNANDES O., GUHL F., LAGES-SILVA E., MACEDO A.M., MACHADO C.R., MILES M.A., ROMANHA A.J., STURM N.R., TIBAYRENC M. & A.G. SCHIJMAN (2009): A new consensus for *Trypanosoma cruzi* intraspecific nomenclature: second revision meeting recommends TcI to TcVI. — Mem. Inst. Oswaldo Cruz **104**: 1051-1054.

Anschrift der Verfasser:

Univ.-Doz. Mag. Dr. Julia WALOCHNIK
Univ.-Prof. Dr. Horst ASPÖCK
Abteilung für Medizinische Parasitologie
Institut für Spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin
Medizinische Universität Wien
Kinderspitalgasse 15
A-1095 Wien
E-Mail: julia.walochnik@meduniwien.ac.at
horst.aspoeck@meduniwien.ac.at